原発性アルドステロン症における spironolactone 治療中止後のナトリウム利尿機序

中 村 哲 也

群馬大学医学部第二内科学教室 (主任: 村田和彦教授)

(平成元年1月9日受付, 平成元年1月26日採択)

緒 言

外因性 mineralocorticoid 投与時の一過性のナトリウム貯留に引き続くナトリウム利尿は escape 現象と呼ばれており, 原発性アルドステロン症患者において浮腫が発現しない理由とされている¹⁾. 実際, spironolactone 治療により血圧と血清カリウムが正常化した原発性アルドステロン症患者では, spironolactone 投与を中止すると, 一過性のナトリウム貯留の後に血中アルドステロン濃度が高値を維持するにも関わらず尿中ナトリウム排泄が増加し, escape 現象を示すことが報告されている²⁾. これまで escape 現象の発現機序に関しては, 腎血行動態や腎交感神経系の変化あるいは体液性因子の影響などが検討されてきたが, 一定の結論は得られていない. 体液性因子としては angiotensin II, kallikrein-kinin 系, prostaglandin などの関与が報告されており, また以前から仮想されているナトリウム利尿因子もその一つと考えられる³⁾. ナトリウム利尿因子は, 生体に食塩ないし水分を負荷した際に認められる利尿作用を引き起こす内因性因子として検討されてきたが, 近年, これに該当する物質として atrial natriuretic peptide (ANP) が報告され⁴⁾, その生理的役割に関して多くの知見がある. ANP は心房壁の伸展刺激に反応して分泌されると考えられており^{5,6)}, ナトリウム利尿作用の他に, 降圧作用やレニン分泌抑制作用, アルドステロン分泌抑制作用などを示すことも知られている^{7,9)}.

一方, 生体内には ANP とは別に $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ を阻害する活性物質が存在し, ナトリウム利尿因子としてナトリウム・体液量調節に重要な役割を果たしていることが種々の実験的および臨床的観察によって証拠立てられてきた^{10,11)}. 細胞膜

$\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ の強力な阻害物質としては digitalis がよく知られているが, 高血圧状態では血管平滑筋の $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ 活性が低下していることが示され^{10,11)}, 食塩ないし容量負荷による高血圧の成因には, $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ 阻害作用を有し, antidigoxin 抗体と交叉反応する物質, すなわち digitalis 様物質が関与しているのではないかと考えられるようになった¹²⁾. 本研究では, spironolactone 投与により血圧及び血清カリウムが正常化している原発性アルドステロン症患者において, spironolactone 投与を中止することにより escape 現象を発現させ, その際の血中 ANP と内因性 digitalis 様物質の変化を観察し, escape 現象におけるこれらナトリウム利尿因子の役割について検討した.

方 法

対象は2か月以上にわたる spironolactone 50—150mg/day の投薬により血圧と血清カリウム値とが正常域にある原発性アルドステロン症患者5名 (男性2名, 女性3名) で, 年齢は24—54歳 (42±4歳, 平均±標準誤差) である. いずれの症例も, 入院下でナトリウム85mEq/日, カリウム80mEq/日の食事とし, 7—10日後に spironolactone 投与を中止し, 中止後18日目まで経過を観察した. この間3ないし4日間隔で, 早朝, 安静臥床1時間後, 空腹時に採血を行ない, 血中 ANP, 血中内因性 digitalis 様物質, 血漿レニン活性(PRA), 血漿アルドステロン濃度(PAC), 血清ナトリウム, 血清カリウム, 血清総カルシウム, 血清クレアチニンを測定した. また, 早朝安静時血圧, 体重, 1日尿中内因性 digitalis 様物質の排泄量, 1日尿中ナトリウム排泄量, 1日尿中カリウム排泄量, 1日尿中カルシウム排泄量, 1日尿中クレアチニン排泄量を連日測定した. さらに

に, spironolactone 中止前と中止後13日目に, ^{125}I -human serum albumin により循環血漿量を測定した. なお, 全例において, 今回の検討の後に副腎腺腫を確認, 摘除した.

血中の α -human atrial natriuretic polypeptide (α -hANP) は, 成瀬ら¹³⁾に従い, 血漿 1 ml から SEP-PAK C18 (Waters Associates, Milford, Massachusetts, USA) を用いて抽出し radioimmunoassay で測定した. 抗 α -hANP (5-25) 抗体及び ^{125}I 標識 α -hANP は三菱油化メディカルサイエンスより提供を受けた. この測定法による測定内変動率は7.0%, 測定間変動率は9.1%, 最小検出感度は7.0 pg/tube であった. なお12名の健康者の早朝空腹時, 60分間安静臥床後の本測定法による血中 ANP 濃度は 35 ± 3 pg/ml (平均 $\pm$ 標準誤差) である. 血中 digitalis 様物質は, 血漿 5 ml を凍結乾燥し, methanol 抽出後, SEP-PAK C18 で除蛋白と脱塩を行い, 市販のキット (Travenol-Genentech Diagnostic, Cambridge, Massachusetts, USA) による radioimmunoassay で digoxin 様免疫活性として, また Lichtstein ら¹⁴⁾の報告に従い ^3H -ouabain とラット脳 synaptosome 蛋白を用いた receptor binding assay で ouabain 様結合活性として測定した. receptor binding assay では, medium 中の組成を0.2mg synaptosome 蛋白, 32nmol ^3H -ouabain

(18.0 Ci/mmol), 50mmol Tris HCl buffer (pH 7.4), 0.5mmol EDTA, 80mmol NaCl, 4mmol MgSO_4 , 2mmol Tris ATP とし, 37°C で60分間 incubation を行い, filtration 法にて結合した ^3H -ouabain を分離後, 放射活性を測定した. 尿中 digitalis 様物質は, Morise ら¹⁵⁾の方法に準じ, 尿200ml から SEP-PAK C18 を用いて抽出し血漿と同様に radioimmunoassay で digoxin 様免疫活性として測定し, 尿量から1日尿中排泄量として換算した.

PRA と PAC は既報の¹⁶⁾radioimmunoassay により測定した. 血清中と尿中の電解質及びクレアチニンは HITACHI 736-60E Automatic Analyzer (日立製作所) を用いて測定した. 尿と血清のクレアチニン値より24時間クレアチニン・クリアランスを算出した.

測定値は, 平均 $\pm$ 標準誤差で表した. 結果は, 分散分析を行った後, 有意である場合には, spironolactone 治療中の2回の測定の平均と投与中止後の各検討日における測定値を Dunnett's test¹⁷⁾を用いて比較した. 2回測定した循環血漿量は, paired t test を用いて比較した. $P < 0.05$ を有意差ありとした.

結 果

血圧は spironolactone 中止後徐々に上昇した. す

図2 個々の症例における尿中ナトリウム排泄量，血漿レニン活性，血中 ANP の変化。
斜線部：Spironolactone 投与中

図3 Spironolactone 投与中止による Na, K, Ca の尿中への1日排泄量の変化
斜線部：Spironolactone 投与中
† $p < 0.05$

表1 血清電解質，24時間クレアチニン・クリアランス，循環血漿量，体重の変化

	スピロノラクトン投与中止後の日数						
	スピロノラクトン中止前	3日	6日	8日	13日	17日	
血清ナトリウム (mmol/L)	140±2	140±2	140±1	141±1	141±1	144±1	142±1
血清カリウム (mmol/L)	4.3±0.2	4.4±0.1	4.2±0.2	3.8±0.3	3.6±0.3	3.3±0.3*	3.3±0.3*
血清カルシウム (mmol/L)	2.40±0.04	2.37±0.05	2.33±0.05	2.29±0.06	2.24±0.05	2.24±0.06	2.25±0.07
循環血漿量 (ml/kg)	43±4					49±4*	
体重 (kg)	53.3±3.9	53.6±3.8	53.5±4.0	54.1±3.8	54.5±3.8	55.1±3.8	55.0±3.8*
24時間クレアチニン・クリアランス (ml/min)	66±5	63±6	60±7	71±9	69±8	94±9*	77±7

* $p < 0.05$

なわち中止前 110 ± 8 mmHg であった収縮期血圧は、中止後13日目には 150 ± 11 mmHg と有意に ($P < 0.05$) 上昇し、拡張期血圧も中止前 71 ± 4 mmHg から中止後16日目に 98 ± 6 mmHg と有意に ($P < 0.05$) 上昇した (図1)。

図2に個々の症例における尿中ナトリウム排泄量、PRA、血中 ANP の変化を示す。図3に示すように、1日尿中ナトリウム排泄量は、spironolactone 中止前の 85 ± 6 mmol/day から中止後すみやかに

減少し、4日目には 29 ± 7 mmol/day と著しく減少した後 ($P < 0.05$)、8日目には 48 ± 6 mmol/day と再び増加して次第に中止前の値に復した。1日尿中カリウム排泄量は spironolactone 中止前 34 ± 3 mmol/day から中止後上昇する傾向がみられ、4日目には 55 ± 7 mmol/day と有意な ($P < 0.05$) 増加が観察された (図3)。1日尿中カルシウム排泄量も中止前 1.1 ± 0.1 mmol/day から14日目には 2.5 ± 0.5 mmol/day と有意に ($P < 0.05$) 増加した (図3)。

図4 Spironolactone 投与中止による血漿レニン活性、血漿アルドステロン、血中 ANP の変化。

○：投与中

●：投与中止後

C：Spironolactone 投与中の期間

† $P < 0.05$

血清ナトリウムに有意な変化はなかったが、血清カリウムは13日目と17日目には有意に ($P < 0.05$) 低下した(表1)。血清総カルシウムは減少傾向を示したが統計的には有意な変化ではなかった(表1)。循環血漿量と体重は有意に ($P < 0.05$) 増加し(表1)、最終日の体重増加分は $1.6 \pm 0.2\text{kg}$ であった。24時間クレアチニン・クリアランスは、13日目に軽度ながら有意に ($P < 0.05$) 上昇した(表1)。

図4にPRA, PAC, 血中ANPの変化を示す。PRAは中止前の $2.1 \pm 0.6\text{ng/ml/hr}$ から8日目には $0.2 \pm 0.1\text{ng/ml/hr}$ と著明に抑制された ($P < 0.05$)。PACは、中止前 $387 \pm 150\text{pg/ml}$ より8日目に $270 \pm 109\text{pg/ml}$, 13日目に $310 \pm 110\text{pg/ml}$, 17日目に

$278 \pm 94\text{pg/ml}$ と減少傾向を示したが、この変化は統計的には有意ではなかった。血中ANPは中止前 $26 \pm 4\text{pg/ml}$ よりescape現象の観察された8日目に $145 \pm 43\text{pg/ml}$ と有意に ($P < 0.05$) 上昇し、13日目には $195 \pm 47\text{pg/ml}$ とさらに上昇した。

図5に血中 digoxin 様免疫活性, 尿中 digoxin 様免疫活性, 尿中 ouabain 様結合活性の変化をそれぞれ示す。血中 digoxin 様免疫活性は、中止前 $124 \pm 48\text{pg digoxin equivalent/ml}$ より8日目に $59 \pm 20\text{pg digoxin equivalent/ml}$ と有意に ($P < 0.05$) 減少し、以後、同程度の値を持続した。尿中 digoxin 様物質の1日排泄量も、中止前 $7.7 \pm 1.1\text{ng digoxin equivalent/day}$ より6日目には $4.3 \pm 0.6\text{ng digo-}$

図5 Spironolactone 投与中止による血中, 尿中 digitalis 様物質の変化。
斜線部: Spironolactone 投与中

† $P < 0.05$

xin equivalent/day と有意に ($P < 0.05$) 減少した。尿中 ouabain 様物質の1日排泄量には経日的な変動が大きい。中止前 255 ± 63 pmol ouabain equivalent/day より投与中止後低下する傾向を示し、8日目には 61 ± 23 pmol ouabain equivalent/day と有意な ($P < 0.05$) 減少を認めた。

考 察

spironolactone 投与中止後、尿中ナトリウム排泄量は一過性の減少を経て再び増加した。これは、この間にナトリウム貯留が生じたことを示しており、実際に体重と循環血漿量は増加した。血漿アルドステロン濃度は高値を持続したまま有意な変化を示さず、ナトリウム利尿の発現は所謂 escape 現象であると考えられる。Wenting ら²⁾は、我々と同様の方法で spironolactone 投与の中止により原発性アルドステロン症患者に escape 現象を発現させている。血中 ANP は、spironolactone 治療中の 26 ± 4 pg/ml から中止後8日目には 145 ± 43 pg/ml、13日目には 195 ± 47 pg/ml と著増しており、その増加はナトリウム利尿の時期とほぼ一致している。ANP の経静脈的投与によりナトリウム利尿が観察される際の血中 ANP 濃度から考えて^{18,19)}、今回の血中濃度はナトリウム利尿を引き起こすのに十分であるといえよう。ANP は、体液量増加に伴う心房壁伸展刺激により分泌されると考えられており^{5,6)}、spironolactone 投与中止後、持続する高アルドステロン血症によりナトリウム貯留が生じ、体液量が増加して ANP 分泌刺激になったものと思われる。

ANP がナトリウム利尿を引き起こす際の腎での作用部位に関しては議論が多く定説はないが、腎糸球体の輸入細動脈を拡張、輸出細動脈を収縮させることにより糸球体濾過圧を上昇、糸球体濾過率を増加させるとする仮説がある^{21,22)}。実際、in vivo での ANP 投与は糸球体濾過率を上昇させると報告されている²³⁾。ANP が発見される以前から escape 現象の発現に糸球体濾過率の上昇が関与すると報告されており^{24,25)}、ANP の糸球体濾過率上昇作用はこの点でも escape 現象に寄与する可能性が考えられる。本研究でも、血中 ANP が最高値を示した13日目にクレアチニン・クリアランスの上昇が観察されている。

ANP には、レニン分泌抑制作用⁸⁾やアルドステロン分泌抑制作用⁹⁾があるといわれ、ANP がレニン・

アルドステロン系に対し拮抗的に作用していることが想定されている^{7,20)}。一方、angiotensin II には、アルドステロン分泌刺激とは別にそれ自体にナトリウム貯留作用があるとされており、mineralocorticoid 投与時の血漿レニン活性の低下に伴う angiotensin II の低下は escape 現象の発現に寄与するとの考えがある³⁾。血漿レニン活性は spironolactone 投与中止後著明に抑制されており、この抑制に ANP が少なくとも一部は関与している可能性があり、ANP がレニン分泌を抑制することにより間接的に angiotensin II を低下させ escape 現象を発現させることも予想される。他方、mineralocorticoid 投与時の血圧上昇は腎灌流圧を上昇させ escape 現象発現に関与するとの報告があり²⁵⁾、今回観察された血圧上昇が escape 現象発現に寄与している可能性も考えられる。escape 現象発現には、他に、腎交感神経系、kallikrein-kinin 系、prostaglandin などの関与を示唆する報告がみられる³⁾。ANP に対する特異的な拮抗物質が明らかになれば、ANP が escape 現象の発現において相対的にどの程度重要であるのか解明できるのではなかろうか。

escape 現象が観察される際には、ナトリウム利尿のみならずカルシウム利尿も生じることが知られている^{26,27)}。本研究でも、14日目に尿中カルシウム排泄量は有意に上昇し、このカルシウム利尿が観察された時期にほぼ一致して血中 ANP は最高値を示している。外因性の ANP 投与はナトリウム利尿のみならずカルシウム利尿も引き起こすことが明らかにされており²⁸⁾、escape 現象に伴うカルシウム利尿にも ANP の関与が考えられる。

高血圧性疾患や体液量増大をきたす病態において血中および尿中に digitalis 様物質が増加していることは、多くの研究者によって報告されている^{10~12,29)}。しかしながら、digitalis 様物質の本態については不明な点が多く、分泌臓器も解明されていない。Inagami ら³⁰⁾や Pernollet ら³¹⁾は digitalis 様物質は副腎由来のステロイドであるとしているが、Cloix ら³²⁾はヒト尿より分離した digitalis 様物質が aminoglycosteroid であるとしており、さらには脂肪酸とする報告^{33,34)}やペプチドであろうとする報告^{35,36)}などもある。したがって本研究の結果の解釈も慎重でなければならないが、spironolactone 投与中止後、血中、尿中ともに digitalis 様物質は減少しており、escape 現象への同物質の関与は軽微なもの

と思われる。

要 旨

spironolactone 治療中の原発性アルドステロン症患者 5 名において、spironolactone 投与の中止により 1 日尿中ナトリウム排泄量は、中止前の 85 ± 6 mmol/day から中止後 4 日目には 29 ± 7 mmol/day と減少した後 ($P < 0.05$)、8 日目には 48 ± 6 mmol/day と再び増加して次第に中止前の値に復した。尿中ナトリウム排泄の増加に伴い尿中カルシウム排泄も中止前の 1.1 ± 0.1 mmol/day から 14 日目には 2.5 ± 0.5 mmol/day と有意に ($P < 0.05$) 増加した。この間、血漿レニン活性は中止前の 2.1 ± 0.6 ng/ml/hr から中止後 8 日目には 0.2 ± 0.1 ng/ml/hr と著明に抑制されたが ($P < 0.05$)、血漿アルドステロン濃度は、中止前 387 ± 150 pg/ml より 8 日目に 270 ± 109 pg/ml と高値を持続したまま有意な変化を示さず、上記のナトリウム利尿は所謂 escape 現象であると考えられる。血中心房性ナトリウム利尿ペプチドは spironolactone 治療中の 26 ± 4 pg/ml から治療中止後 8 日目には 145 ± 43 pg/ml、13 日目には 195 ± 47 pg/ml と著増しており ($P < 0.05$)、その増加はナトリウム利尿の時期とほぼ一致し、escape 現象の要因と考えられる。また、心房性ナトリウム利尿ペプチドには尿中カルシウム排泄を増加させる作用やレニン分泌抑制作用も報告されていることから、escape 現象に伴う尿中カルシウム排泄量の増加、血漿レニン活性の抑制にも心房性ナトリウム利尿ペプチドの関与が考えられる。内因性 digitalis 様物質について、血中と尿中の digoxin 様免疫活性、尿中の ouabain 様結合活性として評価したが、いずれも spironolactone 中止後有意に ($P < 0.05$) 減少しており、escape 現象への関与は少ないものと考えた。

謝 辞

稿を終わるにあたり、本研究の機会を与えていただき、本論文を御校閲賜りました、群馬大学第二内科、村田和彦教授に深甚なる感謝の意を表し、また本研究を終始ご指導くださいました、同第二内科、市川秀一講師、酒巻哲夫講師に深謝いたします。

文 献

- Schrier, R.W. and Leaf, A.: Normal physiology of sodium, chloride, and potassium excretion: Effect of hormones on water, sodium, chloride, and potassium metabolism. In "Textbook of Endocrinology", ed. by Williams, R.H., 6th ed., W.B. Saunders, Philadelphia, 1981, pp, 1039-1044.
- Wenting, G.J., Veld, A.J., Verhoeven, R.P., Derkx, F.H. and Schalekamp, M.A.: Volume-pressure relationships during development of mineralocorticoid hypertension in man. *Circ. Res.*, 40 (suppl 1): 163-170, 1977.
- Knox, F.G., Burnett, J.C., Jr., Kohan, D.E., Spielman, W.S. and Strand, J.C.: Escape from the sodium-retaining effects of mineralocorticoids. *Kidney Int.*, 17: 263-276, 1980.
- Kangawa, K. and Matsuo, H.: Purification and complete amino acid sequence of α -human atrial natriuretic polypeptide (α -hANP). *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 118: 131-139, 1984.
- Lang, R.E., Thölken, H., Ganten, D., Luft, F.C., Ruskoaho, H. and Unger, Th.: Atrial natriuretic factor—a circulating hormone stimulated by volume loading. *Nature*, 314: 264-266, 1985.
- 中村哲也, 市川秀一, 酒巻哲夫, 村田和彦, 今井孝祐, 安斉徹男: 開心術直後の患者の心内圧と心房性ナトリウム利尿ペプチド. *北関東医学*, 37: 281-288, 1987.
- Needleman, P. and Greenwald, J.E.: Atriopeptin: a cardiac hormone intimately involved in fluid, electrolyte, and blood pressure homeostasis. *N. Engl. J. Med.*, 314: 828-834, 1986.
- Villarreal, D., Freeman, R.H., Davis, J.O., Verburg, K.M. and Vari, R.C.: Renal mechanisms for suppression of renin secretion by atrial natriuretic factor. *Hypertension*, 8 (suppl 2): 28-35, 1986.
- Goodfriend, T.L., Elliott, M.E. and Atlas, S.A.: Actions of synthetic atrial natriuretic factor on bovine adrenal glomerulosa. *Life Sci.*, 35: 1675-1682, 1984.
- Blaustein, M.P. and Hamlyn, J.M.: Role of a natriuretic factor in essential hypertension: an hypothesis. *Ann. Intern. Med.*, 98 (part

- 2) : 785-792, 1983.
- 11) Haddy, F.J., Pamnami, M.B. and Clough, D. L. : Humoral factors and sodium-potassium pump in volume expanded hypertension. *Life Sci.*, 24 : 2105-2117, 1979.
- 12) Gruber, K.A., Whitaker, J.M. and Buckalew, V.M., Jr. : Endogenous digitalis-like substance in plasma of volume-expanded dogs. *Nature*, 287 : 743-745, 1980.
- 13) Naruse, M., Naruse, K., Obana, K., Kurimoto, F., Sakurai, H., Honda, T., Higashida, T., Demura, H., Inagami, T. and Shizume, K. : Immunoreactive α -human atrial natriuretic polypeptide in human plasma. *Peptides*, 7 : 141-145, 1986.
- 14) Lichtstein, D., Minc, D., Shimoni, Y., Deutsch, J., Mekler, J. and Ben-Ishay D. : Demonstration of a ouabainlike plasma compound in hypertension prone and hypertension resistant rats. *Hypertension*, 7 : 729-733, 1985.
- 15) Morise, T., Miyamori, I., Hifumi, S., Okamoto, S., Ikeda, M., Takeda, Y., Koshida, H., Yasuhara, S. and Takeda, R. : Effect of sodium intake on the excretion of urinary natriuretic factor in essential hypertensives. *Endocrinol Japon*, 32 : 405-411, 1985.
- 16) Ichikawa, S., Tajima, Y., Sakamaki, T., Matsuo, H., Kogure, M., Hirano, Y., Yagi, S. and Murata, K. : Effect of spironolactone on fluid volumes and adrenal steroids in primary aldosteronism. *Jpp. Circ. J.*, 48: 1184-1196, 1984.
- 17) Dunnett, C.W. : New tables for multiple comparisons with a control. *Biometrics*, 20 : 482-491, 1964.
- 18) Weidmann, P., Hellmueller, B., Uehlinger, D. E., Lang, R.F., Gnaedinger, M.P., Hasler, L., Shaw, S. and Bachmann, C. : Plasma levels and cardiovascular, endocrine, and excretory effects of atrial natriuretic peptide during different sodium intakes in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 62 : 1027-1036, 1986.
- 19) Tikkanen, I., Fyhrquist, F., Metsarinne, K. and Leidenius, R. : Plasma atrial natriuretic peptide in cardiac disease and during infusion in healthy volunteers. *Lancet*, 2 : 66-69, 1985.
- 20) Nakamura, T., Ichikawa, S., Sakamaki, T., Fujie, M., Yagi, A., Kurashina, T. and Murata, K. : Plasma levels of atrial natriuretic peptide in patients with borderline and essential hypertension. *Tohoku J. exp. Med.*, 153 : 205-213, 1988.
- 21) Marin-Grez, M., Fleming, J.T. and Steinhilber, M. : Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature*, 324 : 473-476, 1986.
- 22) Ohishi, K., Hishida, A. and Honda, N. : Direct vasodilatory action of atrial natriuretic factor on canine glomerular afferent arterioles. *Am. J. Physiol.*, 255 : F415-F420, 1988.
- 23) Burnett, J.C., Jr., Opgenorth, T.J., and Granger, J.P. : The renal action of atrial natriuretic peptide during control of glomerular filtration. *Kidney Int.*, 30 : 16-19, 1986.
- 24) Biglieri, E.G. and Forsham, P.H. : Studies on the expanded extracellular fluid and the responses to various stimuli in primary aldosteronism. *Am. J. Med.*, 30 : 564-576, 1961.
- 25) Hall, J.E., Granger, J.P., Smith, M.J., Jr. and Premen, A.J. : Role of renal hemodynamics and arterial pressure in aldosterone "escape". *Hypertension*, 6 (suppl 1) : 183-192, 1984.
- 26) Suki, W.N., Schwetzmann, R.S., Rector, F.C., Jr. and Seldin, D.W. : Effect of chronic mineralocorticoid administration on calcium excretion in the rat. *Am. J. Physiol.*, 215 : 71-74, 1968.
- 27) Massry, S.G., Coburn, J.W., Chapman, L.W. and Kleeman, C.R. : The effect of long-term desoxycorticosterone acetate administration on the renal excretion of calcium and magnesium. *J. Lab. Clin. Med.*, 71 : 212-219, 1968.
- 28) Richards, A.M., Nicholls, M.G., Ikram, H.,

- Webster, M.W., Yandle, T.G. and Espiner, E. A. : Renal, haemodynamic, and hormonal effects of human alpha atrial natriuretic peptides in healthy volunteers. *Lancet*, 1 : 545-548, 1985.
- 29) Nakamura, T., Ichikawa, S., Sato, K., Tajima, Y., Fujita, H. and Murata, K. : Time-related alterations in an endogenous digitalis-like factor in the development of DOCA-salt hypertension in rats. *Clin. Exp. Hypertens [A]*, 9 (11) : 1733-1744, 1987.
- 30) Inagami, T. and Tamura, M. : Purification and characterization of specific endogenous ouabainlike substance from bovine adrenal. *Am. J. Med. Sci.*, 295 : 400-405, 1988.
- 31) Pernollet, M.G., Ali, R.M., Meyer, P. and Devynk, M.A. : Are the circulating digitalis-like compounds of adrenal origin ? *J. Hypertension*, 4 (suppl 6) : S382-S384, 1986.
- 32) Cloix, J.F., Wainer, I.W., Ruegg, U., Seiner, M. and Meyer, P. : High yield-purification of a urinary Na^+ pump inhibitor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 131 : 1234-1240, 1985.
- 33) Tamura, M., Kuwano, H., Kinoshita, T. and Inagami, T. : Identification of linoleic and oleic acids as endogenous Na^+ , K^+ ATPase inhibitors from acute volume-expanded hog plasma. *J. Biol. Chem.*, 260 : 9672-9677, 1985.
- 34) Kelly, R.A., O'Hara, D.S., Mitch, W.E. and Smith, T.W. : Identification of Na K-ATPase inhibitors in human plasma as nonesterified fatty acids and lysophospholipids. *J. Biol. Chem.*, 261 : 11704-11711, 1986.
- 35) Klingmuller, D., Weiler, E. and Kramer, H. J. : Digoxin-like natriuretic activity in the urine of salt loaded healthy subjects. *Klin. Wschr.*, 60 : 1249-1253, 1982.
- 36) Morgan, K., Lewis, M.D., Spurlock, G., Collins, P.A., Foord, S.M., Southgate, K., Scanlon, M.F. and Mir, M.A. : Characterization and partial purification of the sodium-potassium-ATPase inhibitor released from cultured rat hypothalamic cells. *J. Biol. Chem.*, 260 : 13595-13600, 1985.

**ROLE OF NATRIURETIC FACTORS IN MINERALOCORTICOID
ESCAPE PHENOMENON IN PATIENTS WITH
PRIMARY ALDOSTERONISM**

TETSUYA NAKAMURA

The Second Department of Internal Medicine, Gunma University

School of Medicine, Maebashi, 371, Japan

(Director : Prof. Kazuhiko Murata)

The withdrawal effect of spironolactone treatment on natriuresis was studied in relation to atrial natriuretic peptide (ANP) and digitalis-like substance (DLS) in 5 patients with primary aldosteronism due to adrenal adenoma. The patients had been treated with spironolactone for 2-3 months before they were admitted. After admission, blood pressure, body weight and urinary excretion of DLS and sodium were measured daily. Venous sample were obtained twice a week for measurements of plasma renin activity (PRA) and plasma levels of aldosterone, ANP and DLS. Plasma volume was determined by radioisotope dilution using ^{125}I -human serum albumin during the control period and on the 13th day after stopping spironolactone. The study was performed for 7 days during the treatment with spironolactone and for 18 days after stopping the administration. Urinary sodium excretion decreased initially and returned to the control levels successively. Body weight and plasma volume increased, and blood pressure rose steadily. PRA decreased markedly ($p < 0.05$) from 2.1 ± 0.6 ng/ml/hr on the control days to 0.2 ± 0.1 ng/ml/hr on the 8th day after stopping spironolactone. Plasma levels of aldosterone was 387 ± 150 pg/ml on the control days and did not change significantly after the withdrawal (278 ± 94 pg/ml on the 17th day). Plasma ANP levels increased significantly ($p < 0.05$) from 26 ± 4 pg/ml on the control days to 195 ± 47 pg/ml on the 13th day; however, plasma and urine levels of DLS decreased significantly ($p < 0.05$). The data of the urinary sodium excretion showed the escape from sodium-retaining effect of aldosterone, and this escape could be explained by the increase in plasma ANP but not by the changes in DLS.

Key words : Primary aldosteronism, Spironolactone, Atrial natriuretic peptide, Digitalis-like substance, Renin