Medical and Pharmaceutical Society for WAKAN-YAKU

II－C－12

カルベノキソロンによるアルドステロン様作用
ー速い直接作用と受容体を介する遅い機構ー

富山医科薬科大学和漢薬研究所

日合　奬、○長沢哲郎、張　志強、周　秋麗

【目的】グリチルレチン酸(GA)やカルベノキソロン(CX)によるアルドステロン(Ald)様作用の機構として、Aldやグルココルチコイド(GC)の代謝的不活性化の阻害による半減期の延長を経由し、最終的にGAやAldやGCと鑛質コルチコイド(MC)受容体との結合を介する遅い機構がある。この他に、我々はMC受容体を介する遅い機構となるAld分泌促進と、受容体を全く介さない速い機構としてNa, K-ATPase阻害作用があると考え検討した。【方法】正常あるいは両側副腎摘除ラットにCXを投与し、15、30、60、120分後の血清あるいはプラズマを採り、ホルモン、浸透圧、Naイオン濃度(Na)、血糖、総蛋白量などを測定した。対照として生理食塩水とウアバイン(OU)を投与した。【結果】CXやOU投与の30分後では、プラズマACTHとAldが急激に増加した。このAldの増加にはレニン活性(PRA)とアンジオテンシンII(AII)の増加を伴っており、通常の機構による分泌であることが判明した。しかし60分後ではAldは更に増加していたが、既にPRAは対照値まで回復しており、AIIは有意に低下していた。この結果から、Aldの分泌促進は一過性で30分と60分の間で終了しており、これに半減期の延長が付加していることが示唆された。なおCXの場合だけであるが、30分でバゾプレッシン(AVP)と血糖が急激に増大し、60分で正常値に回復した。血清成分に関しては、OU投与15、60分後では予想どうり血清容量、浸透圧、Na、無機リンはいずれも低下した。CX投与15分でも無機リンが低下していたが、浸透圧とNaは変化していなかった。しかし血清容量が有意に増加しておりこれを補正すると、浸透圧もNaも実質的な有意の増加となった。つまり15分の間に、浸透圧とNaが急激に増加し、すぐにAVPの作用により外見的に回復した、と考えられた。60分後では補正しても浸透圧の有意の増加はなかった。なお副腎摘除ラットでも同様の結果を得た。【考察】CXは心臓腎臓以外の肝臓などのNa, K-ATPaseを阻害して、速い直接的Na貯留作用を示した。この速い直接作用は偽アルドステロン症状態における強いアルドステロン様作用の発現機構ともなり、また浸透圧の速い増大はAVPの、速い低下はACTH、Aldの分泌の誘発機構ともなっている。

NII-Electronic Library Service