

Title	糖質コルチコイド投与時の腎血行動態および脈管作動物質の変化
Sub Title	
Author	久保田, 英司(Kubota, Eiji) 猿田, 享男(Saruta, Takao)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2003
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.3 (2003. 9) ,p.T257- T268
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	学位論文
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030901-0257

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

学位論文

糖質コルチコイド投与時の腎血行動態および脈管作動物質の変化

慶應義塾大学医学部内科学教室

(指導：埴田享男教授)

くばた 英 司
久保田 英 司

(平成 15 年 2 月 19 日受付)

Key Word : glucocorticoid, angiotensin II, angiotensin converting enzyme, renal hemodynamics, conscious dogs

糖質コルチコイドは生体内において循環、代謝ならびに免疫などの内部環境を維持するために必須のホルモンである。とくに、循環器系の面では、内因性糖質コルチコイドの過剰状態であるクッシング症候群で、80%以上の患者に高血圧を合併することが報告されており¹⁾、逆にその欠乏状態である副腎皮質機能不全症では血圧の低下や昇圧薬に対する反応性の低下が生じることが知られており、糖質コルチコイドの末梢血管抵抗の調節における重要性が示唆されている。

これまでに、糖質コルチコイドによる血管抵抗調節の機序に関し、多くの研究がなされてきた。糖質コルチコイドによる全身血管抵抗亢進の機序としては、血管内皮でのプロスタグランジン²⁾、キニン³⁾、一酸化窒素⁴⁾といった血管拡張性物質の産生抑制や血管平滑筋におけるアンジオテンシン(以下、Angと略)II⁵⁾やカテコールアミン^{3,6)}に対する反応性亢進、細胞内シグナルの過剰反応⁶⁾ならびにAngIIの1型受容体の過剰発現⁷⁾などが関与することが報告されており、これらの作用の総和により全身血管抵抗の亢進をきたし、全身血圧が上昇するものと考えられている。

一方、全身血管抵抗の反応と対照的に、糖質コルチコイドは腎血流を増加させることが諸家により報告されている。すなわち、糖質コルチコイドの外因性投与あるいは内因性糖質コルチコイドの産生を刺激するコルチコトロピンの投与により、腎血流の増加が認められる^{1,8~10)}。したがって、糖質コルチコイドは腎抵抗血管では全身血

管と異なり、血管拡張作用を呈することが明らかとなりつつあるが¹¹⁾、その腎血管特異的な作用機序については未だに解明されていない。このような糖質コルチコイドによる腎血行動態の変化と関連して、部分腎摘による腎実質の減少¹²⁾や糖尿病腎症¹³⁾あるいは糸球体腎炎^{14,15)}といった腎機能の低下を認めた症例や動物モデルにおいて、糖質コルチコイドは腎微小循環を介する作用により腎糸球体硬化を進展させ、更なる腎機能の低下を来すことが報告されている。さらに、腎機能が低下した患者において、ケト酸の食餌投与が内因性グルココルチコイドの抑制により、腎機能障害の進行を抑制したとする報告もなされており¹⁶⁾、糖質コルチコイドの腎微小循環に及ぼす作用機構を明らかにすることは腎血行動態面のみならず腎障害の進展阻止の観点からも重要と考えられる。

以上のことを踏まえて、本研究は糖質コルチコイドの腎血管拡張作用と脈管作動物質の関与の関係を検討した。

対象と方法

1. 動物

体重 12~18 kg の雄の雑種成犬を用い、ナトリウム 65 mEq/日、カリウム 50 mEq/日の一定食 (DS-2, オリエンタル酵母) を与え、自由飲水で飼育した。外科的処置は、ペントバルビタール (25 mg/kg, 静注) による導入麻酔後、ハロセンガスによる維持麻酔下で行った。タイゴンカテーテル (Tygon, U.S. Stoneware.

本論文は Kubota E, Hayashi K, Matsuda H, Honda M, Tokuyama H, Okubo K, Naitoh M, Arakawa K, Saruta T : Role of intrarenal angiotensinII in glucocorticoid-induced renal vasodilation. Clin Exp Nephrol 5 : 186-192, 2001 の一部を含む。

Akron, OH, USA) を右内腸骨動脈に挿入し、全身血圧を測定した。カテーテルは皮下を通した後、頸部背側・両肩甲骨間より表皮下に露出させた。

腎組織内の各種脈管作動物質の経時的測定を容易にする目的で、側腹部に切開を加え腎臓を体腔内に嵌頓しないよう腹斜筋上に留置し、腎臓表面を皮膚で覆い縫合し、腎を表在化した。感染防止の目的で、術後1週間は抗生物質(アンピシリン1g/日、明治製薬)を経静脈的に投与し、連日ヘパリン生食(100単位/ml)にてカテーテルを管理した。なお、術後適当な間隔で採血し、血漿レニン活性(以下、PRAと略)、血漿アンジオテンシンII(以下、AngIIと略)濃度および血清クレアチニン濃度が術前値と変化を認めないものを対象とした。

すべての実験は術後4週間目以降に行った。本研究での実験手技ならびに方法は、本大学医学部動物実験指針に沿って行った。

2. 血行動態の測定

平均血圧(以下、MAPと略)ならびに腎血流量は、無麻酔無拘束のもと、1時間の安静臥床後に測定した。MAPは内腸骨動脈内カテーテルから直接トランスドューサー(TP-400T, 日本光電, 東京)に接続し測定した。得られた成績はanalog-digital converter (Macintosh Laboratory System; Analog Digital Instruments Pty., Ltd. Castle Hill, NSW, Australia)で変換した後、コンピューターで解析した。採尿のために、7Frのバルーンカテーテル(クリエートメディック製, 横浜)を一時的に経尿道的に膀胱内に留置し、腎血漿流量(以下、RPFと略)および糸球体濾過率(以下、GFRと略)を各々パラミノ馬尿酸クリアランスならびにイヌリンクリアランスより求めた。腎血流量は腎血漿流量 \times 100/(100-ヘマトクリット値)より算出し、総腎血管抵抗(以下、RVRと略)はMAP/腎血流量から求めた。濾過係数(FF)は、GFR/RPFから求めた。

3. 実験プロトコール

1) 実験I: デキサメサゾン投与による血行動態ならびに血中・尿中脈管作動物質への影響

術後4週間以上の安定期を置いた後に、約1週間の対照期をもうけ、その最終日に血行動態・腎機能を評価した。その後デキサメサゾン(0.5 mg/kg/日)を経静脈的に7日間投与し(デキサメサゾン投与期; 以下、DEX期と略)、血行動態・腎機能への影響を検討した。さらに投与終了後、7日間の回復期をもうけ、その最終日に再び血行動態・腎機能の変化を測定した。

デキサメサゾンによる腎血行動態への影響に、生体内の液性因子が関与するか否かを検討する目的で、対照期およびDEX期において、PRA、Ang II濃度、ならびに心房性Na利尿ペプチド(以下、ANPと略)への影響を検討した。さらに、膀胱内にカテーテルを挿入し、対照期ならびにDEX期に、尿中カテコールアミン3分画、尿中サイクリックGMP、ならびに尿中カリクレイン排泄量を測定した。また、尿中一酸化窒素の指標として、その代謝産物であるNO₂⁻/NO₃⁻(以下、NO_xと略)を測定した。

2) 実験II: アデノシンA₂受容体拮抗薬に対する反応性の検討

デキサメサゾンによる腎血管拡張作用に、アデノシンA₂受容体が関与するか否かを検討する目的で、対照期ならびにDEX期においてアデノシンA₂受容体拮抗薬(KF17837, 協和発酵工業; 10 μg/kg/min)投与に対するMAPならびにRPFの急性変化を評価した。

3) 実験III: Ang II受容体拮抗薬に対する反応性の検討

デキサメサゾンによる腎血管拡張作用に、腎臓内のAng II作用の変化が関与するか否かを検討する目的で、対照期ならびにDEX期においてAng II受容体拮抗薬(カンデサルタン, 武田薬品工業; 0.1 mg/kg)投与に対するMAPならびに腎血行動態(RPF, GFR)の急性変化を評価した。

4) 実験IV: 外因性Ang IIに対する反応性の検討

対照期ならびにDEX期において、Ang II(ペプチド研究所, 大阪)に対するMAPならびに腎血行動態の変化を検討した。30分間の安静の後、Ang II(1 ng/kg/分)を内腸骨静脈から持続注入ポンプ(model-975, Harvard Apparatus, USA)を用いて20分間注入し、MAPならびにRPFの変化を評価した。

5) 実験V: 腎組織中のAng I・II濃度ならびにアンジオテンシン変換酵素(以下、ACEと略)活性の検討

対照期ならびにDEX期における腎組織中の液性因子を、経時的に測定するために腎表在化モデルを作製し、腎内液性因子の重要な構成因子であるAng I、Ang II濃度ならびにACE活性の測定を行った。ペントバルビタール(6 ml)静注にて麻酔を行い、経皮的に腎生検針(Biopsy-Cut Needle 451410, Bard Radiology, USA)を使用して腎組織を採取した。得られた組織片から皮質部および髄質部を分離し、直ちに-80℃で凍結保存し、後日測定に供した。組織採取は各腎臓に対し4カ所で行った。なお、静脈麻酔から腎組織採取完了まで10分以内で行った。

4. 測定方法

PRA ならびに ANP の測定はラジオイムノアッセイ (第一ラジオアイソトープおよび栄研社) で行った。カテコールアミン 3 分画はホウ酸カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーで分離後、三水素化インドールを使用した蛍光色素により測定した。パラアミノ馬尿酸とイヌリン濃度は比色計 (7010 型, 日立製作所, 東京) を用いて測定した。

5. 使用薬剤

カンデサルタン (アンジオテンシン II 受容体拮抗薬) ならびに KF17837 (アデノシン A2 受容体拮抗薬) は, おおの武田薬品工業ならびに協和発酵工業より供与を受けた。これらの薬剤はジメチルスルホキシドを溶媒として用いた。なお, 本研究で用いた量の溶媒の単独投与は, 全身および腎血行動態に影響を与えなかった。

6. 統計

本文および図表中の数値は, すべて平均値±標準誤差で示した。統計解析に関しては, 断りのないものについては分散分析を行い, 有意差があった場合 Scheffe-test で群間の比較をした。また, 一部の検定には Wilcoxon の符号順位検定を行った。危険率 5% 未満の場合を統計学的に有意差ありとした。

結 果

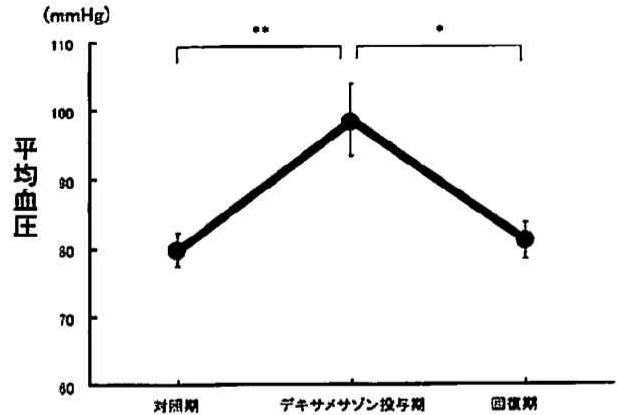
1. 実験 I: デキサメサゾンの血行動態ならびに各種脈管作動物質への影響

1) 血行動態の測定

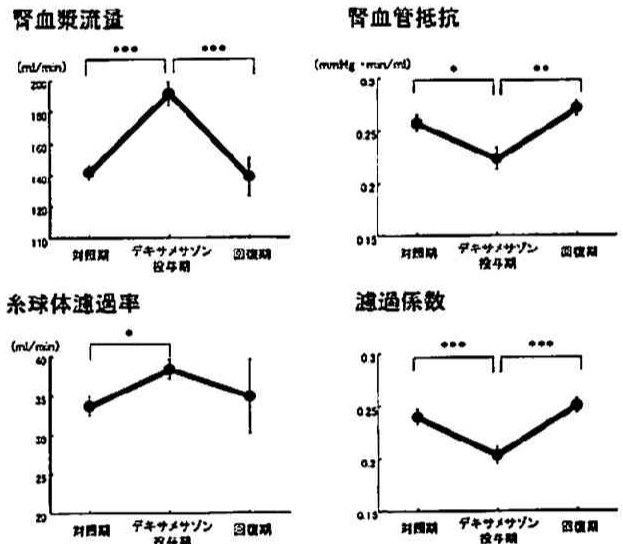
デキサメサゾン投与により, MAP は 80 ± 2 mmHg から 98 ± 5 mmHg へと $24 \pm 7\%$ 上昇した ($p < 0.01$, $n=9$; 第 1 図)。この血圧上昇反応はデキサメサゾン投与の中止により 81 ± 3 mmHg へと投与前値に復した。

全身血圧の反応と対照的に, RPF の反応はデキサメサゾン投与により 142 ± 4 ml/min から 191 ± 7 ml/min へと $35 \pm 4\%$ の増加を示し ($p < 0.0001$, $n=19$; 第 2 図), RVR は 0.26 ± 0.01 から 0.22 ± 0.01 mmHg・min/ml へと減少した ($p < 0.05$, $n=8$)。デキサメサゾン投与中止により RPF ならびに RVR は 139 ± 12 ml/min および 0.27 ± 0.01 mmHg・min/ml へと前値まで回復した。

一方, GFR はデキサメサゾンの投与により 34 ± 1 から 38 ± 1 ml/min へと $14 \pm 2\%$ の増加に留まった ($p < 0.05$, $n=19$)。したがって, 濾過係数はデキサメサゾ



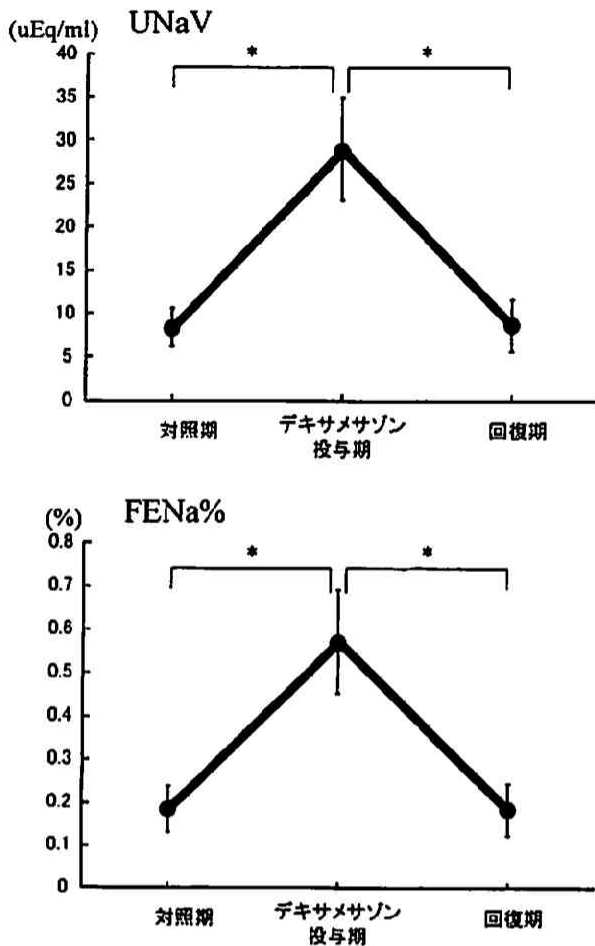
第 1 図 デキサメサゾン投与による平均血圧の変化。デキサメサゾン投与期および回復期の観測値は各期間の 7 日目の値を示す。*: $p < 0.05$ 。**: $p < 0.01$ 。



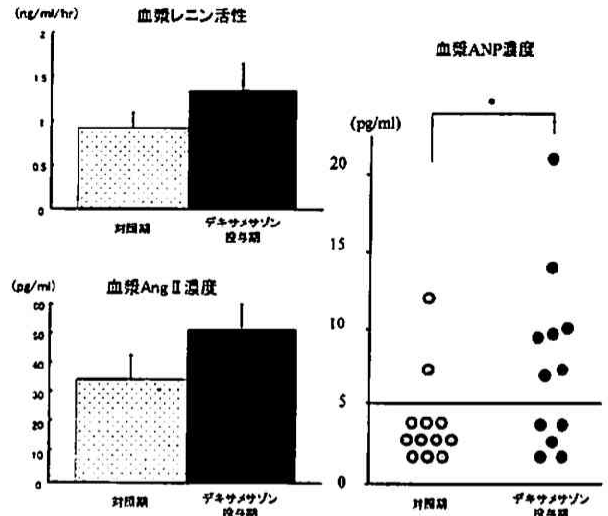
第 2 図 デキサメサゾン投与による腎血行動態の変化。デキサメサゾン投与期および回復期の観測値は各期間の 7 日目の値を示す。*: $p < 0.05$ 。**: $p < 0.01$ 。***: $p < 0.005$ 。(Kubota E et al: Clin Exp Nephrol 5: 186-192, 2001 の Fig. 1 を, 許可を得て転載)

ン投与により 0.24 ± 0.01 から 0.20 ± 0.01 へと減少し ($p < 0.005$, $n=19$)。投与中止により 0.25 ± 0.01 に回復した。

尿中 Na 排泄量はデキサメサゾンの投与により 8.3 ± 2.2 μ Eq/ml から 28.9 ± 5.9 μ Eq/ml へと $249 \pm 71\%$ の増加を示し ($p < 0.05$, $n=9$; 第 3 図, 上), 投与中止により 8.6 ± 3.0 μ Eq/ml に復した。この時, FENa% は



第3図 デキサメサゾン投与による尿中Na排泄の変化。デキサメサゾン投与期および回復期の観測値は各期間の7日目の値を示す。UNaV：尿中Na排泄，FENa%：尿中Na排泄分画。*：p<0.05。



第4図 デキサメサゾン投与による血中脈管作動物質への影響。デキサメサゾン投与期の観測値は投与7日目の値を示す。Ang II：アンジオテンシンII，ANP：心房性Na利尿ペプチド。*：p<0.05。(Kubota E et al：Clin Exp Nephrol 5：186-192，2001のFig. 2を，許可を得て転載，一部改変)

デキサメサゾン投与により0.18±0.05%から0.57±0.12%へと212±65%の増加を示し(p<0.05，n=9；第3図，下)，投与中止により0.18±0.06%に復した。

2) 血中・尿中脈管作動物質の変化

PRA および血漿 AngII濃度は，いずれもデキサメサゾン投与により影響を受けなかった(PRA，p>0.1，n=13；第4図，左上；血漿 Ang II，p>0.1，n=13；第4図，左下)。一方，血漿 ANP 濃度は，デキサメサゾン投与により有意の増加を示した(p<0.05，n=12；Wilcoxon の符号順位検定にて評価；第4図，右)。

尿中への脈管作動物質の排泄のパラメーターとして，NOx，サイクリック GMP ならびにカリクレインを測定したが，いずれの項目もデキサメサゾン投与により有意な変化を認めなかった(第1表)。一方，カテコール

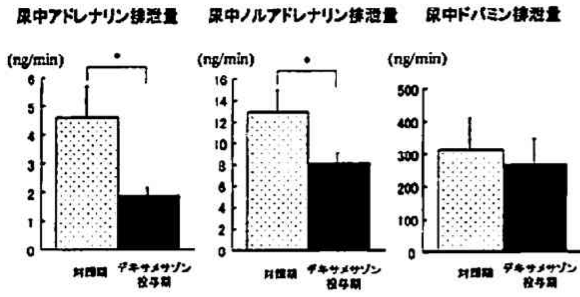
第1表 デキサメサゾン投与による尿中脈管作動物質の排泄量の変化

			対照期	DEX 期	
NOx	(nmol/min)	n=9	1.15±0.32	2.50±0.79	NS
サイクリック GMP	(pmol/min)	n=21	0.59±0.06	0.58±0.06	NS
カリクレイン	(mMCA U/min)	n=7	17.0±2.8	14.6±2.0	NS

デキサメサゾン投与期の観測値は投与7日目の値を示す

NOx：NO₂/NO₃，DEX：デキサメサゾン，NS：有意差なし

(Kubota E et al：Clin Exp Nephrol 5：186-192，2001のTable 1を，許可を得て転載，一部改変)



第5図 デキサメサゾン投与による尿中カテコールアミン排泄量の変化。デキサメサゾン投与期の観測値は投与7日目の値を示す。*； $p < 0.05$ 。(Kubota E et al : Clin Exp Nephrol 5 : 186-192, 2001 の Table 1 を、許可を得て転載、一部改変)

第2表 デキサメサゾン投与による平均血圧ならびに腎血漿流量の変化におけるアデノシン A2 受容体拮抗薬 KF17837 の投与効果

		対照期 (n=9)	DEX 期 (n=5)
平均血圧 (mmHg)	KF17837 前	79.3±0.9	92.6±2.4
	KF17837 後	0.6±0.8	93.6±1.9
腎血漿流量 (ml/min)	KF17837 前	161.8±13.2	213.8±18.2
	KF17837 後	151.5±11.6	207.9±26.9

デキサメサゾン投与期の観測値は投与7日目の値を示す
DEX：デキサメサゾン

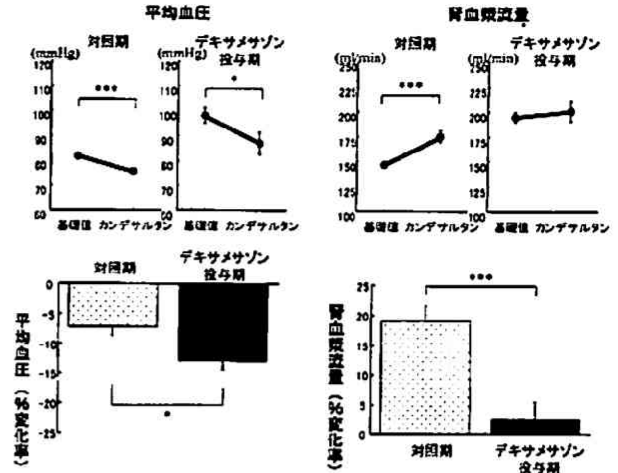
アミンでは、ノルアドレナリンおよびアドレナリンの尿中排泄がともにデキサメサゾン投与により減少した ($p < 0.05$, $n = 20$ ；第5図)。

2. 実験II：アデノシン A2 受容体拮抗薬に対する反応性の検討

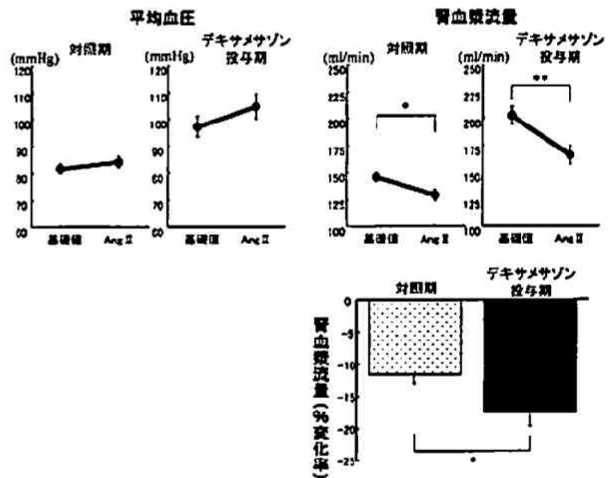
デキサメサゾン投与による腎血管拡張作用にアデノシン A2 受容体の刺激が関与するかを検討した (第2表)。対照期、DEX 期のいずれの期間においてもアデノシン A2 受容体拮抗薬投与は、MAP および RPF へ影響しなかった。

3. 実験 III：AngII受容体拮抗薬に対する反応性の検討

カンデサルタンの投与により、MAP は対照期では 82 ± 1 mmHg から 76 ± 1 mmHg へと軽度低下したが ($p < 0.005$, $n = 11$)、RPF は 147 ± 3 ml/min から 175 ± 6 ml/min へと著明に増加した ($p < 0.0001$, $n = 17$ ；第6図)。一方、DEX 期においては、カンデサルタン投与により MAP は 98 ± 3 mmHg から 87 ± 4 mmHg へと低下したが ($p < 0.05$)、RPF は有意な変化を示さなかった (195 ± 4 ml/min から 201 ± 10 ml/min, p



第6図 デキサメサゾン投与による平均血圧ならびに腎血漿流量の変化に対するアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (カンデサルタン) の作用。デキサメサゾン投与期の観測値は投与7日目の値を示す。*； $p < 0.05$ 。***； $p < 0.005$ 。(Kubota E et al : Clin Exp Nephrol 5 : 186-192, 2001 の Fig. 3 を、許可を得て転載、一部改変)



第7図 デキサメサゾン投与による平均血圧ならびに腎血漿流量の変化に対する外因性アンジオテンシンIIの作用。デキサメサゾン投与期の観測値は投与7日目の値を示す。Ang II：アンジオテンシンII。*； $p < 0.05$ 。**； $p < 0.01$ 。(Kubota E et al : Clin Exp Nephrol 5 : 186-192, 2001 の Fig. 3 を、許可を得て転載、一部改変)

> 0.1).

カンデサルタン投与による MAP の変化を対照期および DEX 期と比較すると、各々 $7.2 \pm 1.4\%$ 、 $12.8 \pm 1.5\%$ の減少を示し、DEX 期において降圧反応性が亢進していた ($p < 0.05$)。一方、RPF は、対照期では $19.1 \pm$

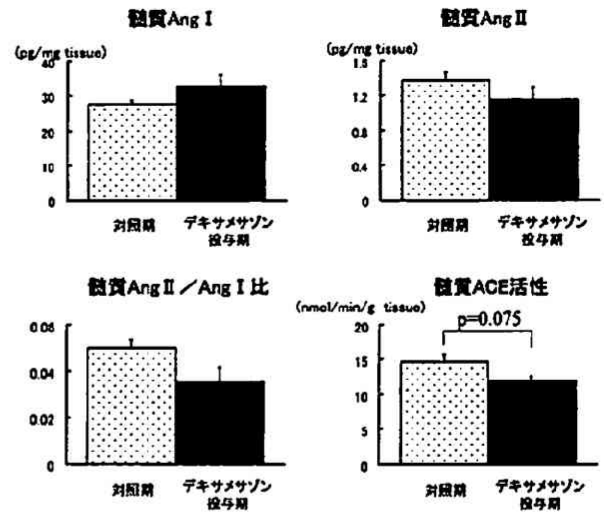
2.3%の増加を示したが、DEX 期では増加反応を示さず、MAP とは対照的に反応性が減弱していた ($p < 0.0001$)。

4. 実験 IV : 外因性 Ang II に対する反応性の検討

Ang II (1 ng/kg/分) の投与は、対照期および DEX 期のいずれの期間においても、MAP に対して影響を与えなかった (対照期, 82 ± 2 mmHg から 84 ± 2 mmHg, $p > 0.5$; DEX 期, 97 ± 4 mmHg から 105 ± 4 mmHg, $p > 0.5$, $n = 8$; 第7図)。一方、RPF は Ang II の投与により、対照期では 146 ± 4 ml/min から 129 ± 5 ml/min ($p < 0.05$, $n = 9$)、DEX 期でも 202 ± 7 ml/min から 166 ± 8 ml/min ($p < 0.01$) へと減少反応を示した。この Ang II 投与による RPF の減少率を対照期および DEX 期と比較すると、各々 $11.5 \pm 1.4\%$ 、 $17.5 \pm 2.0\%$ であり、DEX 期において反応性が亢進していた ($p < 0.05$)。

5. 実験 V : 腎組織中の Ang I・II 濃度ならびに ACE 活性の検討

腎皮質内の Ang I 濃度は、デキサメサゾンによる影響を受けなかった (対照期, 31.7 ± 2.1 ; DEX 期, 33.6 ± 2.0 pg/mg tissue, $p > 0.5$, $n = 7$; 第8図)。一方、腎皮質内の Ang II 濃度は、デキサメサゾンにより 1.09



第9図 デキサメサゾン投与による腎髄質中のアンジオテンシン I・II 濃度ならびにアンジオテンシン変換酵素活性への影響。デキサメサゾン投与期の観測値は投与7日目の値を示す。Ang I : アンジオテンシン I, Ang II : アンジオテンシン II, ACE : アンジオテンシン変換酵素

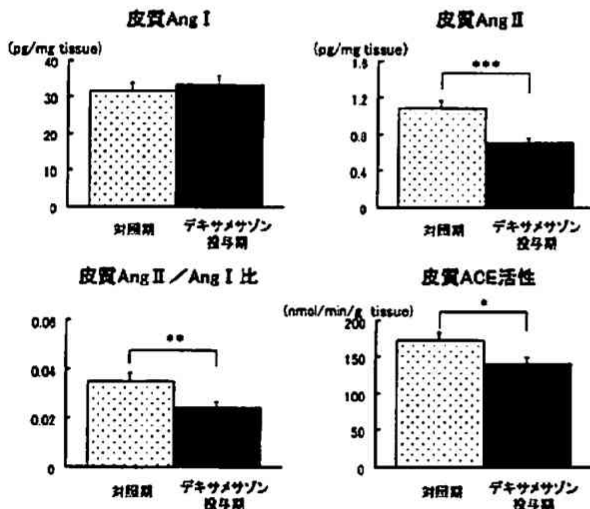
± 0.07 から 0.71 ± 0.04 pg/mg tissue へと $33.2 \pm 5.5\%$ の減少を示した ($p < 0.0005$, $n = 11$)。したがって、Ang II/Ang I 比は、デキサメサゾン投与により、 0.035 ± 0.003 から 0.024 ± 0.002 へと低下した ($p < 0.01$, $n = 7$)。

上記の Ang II/Ang I 比の変化より、Ang I から Ang II への変換をつかさどる ACE 活性のデキサメサゾンによる影響を検討した。腎皮質内の ACE 活性は、デキサメサゾン投与により 172.3 ± 9.3 から 141.8 ± 6.7 nmol/min/g tissue へと、 $19.5 \pm 3.5\%$ の減少を認めた ($p < 0.05$, $n = 9$)。

腎髄質においても、Ang I 濃度 (対照期, 27.7 ± 0.7 ; DEX 期, 32.9 ± 2.8 pg/mg tissue, $p > 0.5$, $n = 7$; 第9図)、Ang II 濃度 (対照期, 1.38 ± 0.07 ; DEX 期, 1.15 ± 0.14 pg/mg tissue, $p = 0.096$, $n = 7$)、ACE 活性 (対照期, 14.6 ± 1.1 ; DEX 期, 12.0 ± 0.4 nmol/min/g tissue, $p = 0.075$, $n = 7$) の測定をしたが、デキサメサゾン投与による各々の変化に腎皮質同様の傾向は見られたがいずれにおいても有意差は認めなかった。

考 案

糖質コルチコイドは全身血圧や動脈硬化など循環器系に種々の影響を与えることが知られている。とくに糖質



第8図 デキサメサゾン投与による腎皮質中のアンジオテンシン I・II 濃度ならびにアンジオテンシン変換酵素活性への影響。デキサメサゾン投与期の観測値は投与7日目の値を示す。Ang I : アンジオテンシン I, Ang II : アンジオテンシン II, ACE : アンジオテンシン変換酵素。* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.005$ 。(Kubota E et al : Clin Exp Nephrol 5 : 186-192, 2001 の Fig. 4 を、許可を得て転載、一部改変)

コルチコイドの過剰状態により生じる高血圧の成因に関しては、末梢血管抵抗の亢進が中心的役割をはたしており、その機序として血管内皮でのプロスタグランジン²⁾・キニン³⁾・一酸化窒素⁴⁾などの血管拡張性物質の産生抑制、血管平滑筋における Ang II⁵⁾・カテコールアミン^{3,6)}に対する血管反応性の亢進、ならびに血管壁 Ang II 受容体レベルでの変化^{6,7)}などが明らかにされてきている。一方、腎血行動態に対する影響は、末梢血管と異なり、腎血流量の増加をもたらす腎血管拡張作用を示すことが知られている¹⁰⁾。このような糖質コルチコイドによる全身血管抵抗の亢進および腎血流の増加はいずれも数時間で認められ、3～5日以降安定化することが報告されている。Nakamoto ら³⁾も無麻酔・無拘束下の雑種成犬でデキサメサゾン投与により同様の変化を確認しており、同時に血中・尿中の脈管作動物質の変化も数日以内に生じ投与7日目以降で安定化することを報告した。しかしながら、糖質コルチコイドによるこれらの腎血行動態に対する作用の詳細な機序は明らかにされていない。以上のことをふまえ、本研究はデキサメサゾン投与7日後のデータを観測することにより、糖質コルチコイドによる腎血行動態および脈管作動物質の変化を検討した。

本研究では、デキサメサゾン投与により著明な腎血流量の増加がもたらされることが明らかにされた。この腎血流量の変化は、同時に認められる MAP の上昇に伴う二次的な増加ではなく、RVR の低下が観察されたことより腎血管の拡張に伴うものと考えられた。この結果は、糖質コルチコイド投与により FF の低下を伴う腎血流量の増加が見られるとする従来の報告と一致する結果であった¹⁰⁾。Baylis ら⁹⁾は糖質コルチコイドによる腎内微小血行動態の変化を微小穿刺法にて検討し、腎濾過機能の中心的役割をはたす糸球体前後に存在する輸入・輸出細動脈の抵抗の変化を観察したところ、糖質コルチコイドにより両細動脈が同程度に拡張することを確認した。このような腎微小循環の変化は、糸球体内圧の指標とされる FF を低下させる方向に働くものと考えられた¹⁷⁾。

糖質コルチコイドによる末梢血管床への影響は、これまでに多くの研究があるのに対し、腎血管床への影響は今日まで十分に検討されていなかった。腎血行動態の調節は、他の臓器血流調節と異なりヘンレ尿細管の NaCl 量により輸入細動脈の抵抗調節が行われるとする尿細管-糸球体フィードバック機構が働いているが、この機構が糖質コルチコイドの腎血行動態に対する特異的な作用を説明しうるとする報告が出されている¹⁸⁾。しかしながら、糖質コルチコイドは尿細管-糸球体フィードバック機構をむしろ増強させ¹⁸⁾、輸入細動脈を収縮させて腎血流量

を減少させる方向に働くことより、尿細管-糸球体フィードバック機構への影響が腎血管拡張作用を説明しうるものではないと考えられた。一方、糖質コルチコイドによるタンパク代謝の変化により血中アミノ酸が増加し、これによる腎血流量の増加が報告されている¹⁹⁾。しかしながら、アミノ酸負荷による腎血流量の増加は GFR および FF の上昇を伴うこと、ならびに糖質コルチコイドによる血中アミノ酸の増加は投与 24～48 時間後に生じるが、腎血管拡張反応は 24 時間以内に認めることより^{11,20)}、この機序も否定的であると考えられた。

糖質コルチコイドは他の液性因子の産生あるいは作用に影響することが知られている。なかでも、循環血液中のレニン-アンジオテンシン系は糖質コルチコイドの影響を受けることが知られている²¹⁾。しかしながら循環血液中のレニン-アンジオテンシン系への影響は、むしろ賦活化される方向に働き^{5,21)}、高血圧の成因に一部関与することが示唆されている。本研究でも血漿中 Ang II 濃度は変化せず、循環血漿中の Ang II の変化が腎血管抵抗を減弱させる方向に働くことは考えがたいと思われた。一方、糖質コルチコイドは心房内の ANP mRNA を増加させ²²⁾、血中 ANP 濃度も上昇させる²³⁾ことが報告されており、本研究でも同様の結果が得られた。したがって、ANP が腎血流増加作用を示すことより²⁴⁾、デキサメサゾンによる腎血流量増加作用に関与する可能性が示唆された。しかしながら ANP の腎微小血管における作用として、輸入細動脈拡張作用とともに輸出細動脈収縮作用も有しており²⁵⁾、その結果糸球体内圧を上昇させ、FF が上昇するとされている。また ANP の細胞内二次情報伝達物質であるサイクリック GMP の尿中排泄量を測定したが、変化を認めなかった。したがって、ANP が糖質コルチコイドによる腎血管拡張作用の一部に関与する可能性はあるものの、その関与の程度は大きくないと思われた。

近年、脈管作動物質の組織内における動態およびその反応性が、循環血液中のそれとは別に調節を受けることが報告されている。とくに、腎臓内ではアンジオテンシノーゲン、レニン、ならびに ACE などのレニン-アンジオテンシン系のすべての構成因子が豊富に存在し、それらの調節が血液とは別に行われていることが明らかにされてきている^{10,26-28)}。すなわち、糖質コルチコイドは、全身の血管床において Ang II に対する反応性を亢進させることが当研究室を含めた多くの施設で示されている^{2,5)}。腎血管床では逆に低下することが報告されている¹⁰⁾。さらに、受容体レベルでの検討では、糖質コルチコイドにより糸球体の構成細胞であるメサンジウム細胞

において Ang II 受容体数の減少が生じること^{26,27)}が報告されている。このような腎 Ang II 作用の減弱は、腎微小循環では輸出細動脈有意の拡張をもたらす FF が低下することが予想される²⁹⁾。したがって、本研究では糖質コルチコイドによる腎 Ang II 作用への影響に着目し、腎循環における Ang II の作用を全身血管床と対比して検討した。

まず、内因性の Ang II に対する反応性が変化しているか否かを Ang II 受容体拮抗薬を用いて検討したところ、Ang II 受容体拮抗薬（カンデサルタン）の急性投与による腎血管拡張作用は、デキサメサゾンにより著明に減弱した。すなわち、全身血管床とは異なり、腎内では糖質コルチコイドによりレニン-アンジオテンシン系の作用が抑制されることが示唆された。この糖質コルチコイドによる腎内レニン-アンジオテンシン系の変化の機序として、Ang II 受容体あるいはそれ以後のレベルでの反応性の減弱が関与するかを検討するために、外因性 Ang II に対する反応性を評価した。その際、腎灌流圧の変化に伴う筋原性収縮反応などの非特異的腎血管反応の影響を除外するため、全身血圧に変化を与えない量を使用した。その結果、腎血管床における外因性 Ang II に対する感受性は、デキサメサゾンによりむしろ軽度亢進していた。以上の結果より、腎臓内における内因性レニン-アンジオテンシン系の活性あるいは作用の低下が糖質コルチコイドによる腎血管拡張作用に大きな役割を果たしていることが示唆された。この糖質コルチコイドによる内因性レニン-アンジオテンシン系の作用の減弱は、外因性 Ang II に対する腎血管反応性が逆に亢進していたことを考慮すると、Ang II 受容体を含めたそれ以後の反応性の低下ではないことが推察された。

腎臓内には、Ang II が循環血液中よりも豊富に存在することが報告されており³⁰⁻³³⁾、腎組織内の Ang II が腎血行動態に影響を与えることが示唆されている^{34,35)}。したがって、糖質コルチコイドによる腎内レニン-アンジオテンシン系の活性減弱が、腎組織内の Ang II 濃度自体の低下による可能性の有無を検討した。すなわち、腎組織内の Ang II 濃度、その前駆物質である Ang I、さらに Ang I を Ang II に変換する ACE 活性を直接測定することを試みた。その際、同じ個体で経時的に観察できること、出血・腎機能低下・感染など組織採取時の侵襲が少ないこと、ならびに麻酔に伴う腎内 Ang II の増加³³⁾を最小限に抑えることなどの条件を満たすべく腎表在化モデルを作製し、経皮的に腎生検にて腎組織片を採取した。この実験モデルの妥当性・信頼性に関しては、腎血管の狭窄が生じていないか、腎交感神経系に障害が

ないかなどの問題点が懸念されるが、この点に関しては術後4週間の時点で左右の腎臓の形態に変化を認めないもの、術前と比し腎機能に変化を認めないもの、術前と比し血圧・PRA・血漿 Ang II 濃度に変化を認めないもの、術前と比し尿中カテコールアミン排泄量に変化を認めないものの4条件を満たすもので検討することとした。これら4条件を満たすものは、モデル作製したものの8割以上であった。

本研究では前述の腎表在化モデルにおける腎組織内のレニン-アンジオテンシン系の各因子を測定した。その結果、腎皮質においてはデキサメサゾンにより、組織の Ang I 濃度に変化を認めないもの、Ang II 濃度がデキサメサゾンにより $33.2 \pm 5.5\%$ の低下を示すことが明らかとなった。したがって、Ang II/Ang I 比がデキサメサゾンにより低下することより、Ang I から Ang II への変換をつかさどる組織 ACE 活性を測定したところ、デキサメサゾンによる ACE 活性の低下が観察された。一方、腎髄質においては、組織内の Ang I、Ang II 濃度および組織 ACE 活性に有意差は認められなかった。腎血流は、その約8割が皮質を灌流しており、また全系球体の9割は皮質に存在するとされている。したがって、デキサメサゾン投与により腎皮質内 ACE 活性が低下し、腎皮質内 Ang II の産生が低下することによって皮質部を中心とした腎血流量の増加が生じる可能性が考えられた。なお、本研究はデキサメサゾンにより外因性 Ang II に対する腎血管の反応性が亢進することを示したが（第6図）、この結果は組織内 Ang II 濃度の低下が、それに対する感受性を亢進させるとの従来の報告³⁶⁾と一致する所見と思われた。

従来、Ang II の産生においてレニンによる酵素反応が重要であると考えられてきた。しかし、Ueda らは組織における Ang II 産生の律速段階は、ACE による反応である可能性を指摘しており³⁷⁾、さらに近年 ACE 阻害薬が腎循環に大きな影響を与えるとともに腎疾患の治療薬として確立されたことより^{38,39)}、腎臓内では ACE がきわめて重要な役割をはたしていることが示唆されている。本研究でも、デキサメサゾンが循環血液中の Ang II 濃度を変化させることなく腎臓内 Ang II 濃度の低下とともに腎組織内 ACE 活性を抑制したことより、腎局所における ACE が腎循環を直接調節し、腎血流の増加をもたらしたものと考えられた。以前より、ACE は腎皮質部に存在する近位尿細管に豊富に存在すること³¹⁾や、近位尿細管腔液の Ang II 濃度が血漿の1000倍も高濃度であること³²⁾が報告されていた。一方、糖質コルチコイドの受容体結合部位が近位尿細管に豊富に存

在すること⁴⁰⁾より、糖質コルチコイドが近位尿細管を含む皮質で ACE 活性を調節し Ang II 産生に影響を与え、最終的にこの部分を中心とした腎血流の調節を行っている可能性が考えられた。この仮説は、糖質コルチコイドによる腎血流量の増加が主として皮質血流量の増加によるとの報告と一致すると思われた⁸⁾。また、デキサメサゾン投与により、尿中 Na 排泄量が $249 \pm 71\%$ 増加したが、GFR の増加が $14 \pm 2\%$ に留まっていた。それに比し FENa% の増加は $212 \pm 65\%$ に上ったことを考え合わせるとこのデキサメサゾンによる尿中 Na 排泄量の増加は、尿細管における Na 再吸収の抑制が生じていることを反映していると思われる。尿細管における Na 再吸収に関し、近位尿細管が総 Na 再吸収量の 60~70% を支配していることが知られており、また、ここでの Na 再吸収を Ang II が大きく促進することも知られている。先に述べた ACE ならびに糖質コルチコイド受容体の分布や近位尿細管腔における Ang II 濃度を考慮すると、デキサメサゾンが近位尿細管において ACE 活性と Ang II 産生に作用し尿中 Na 排泄の増加に働いている可能性も示唆された。

一方、ヒトやイヌでは心臓・血管などの組織における Ang II 産生に ACE 非依存性の経路、とくにキマーゼが ACE と同等あるいはそれ以上の役割を担っていることが報告されている。しかしながら、Murakami ら⁴¹⁾はキマーゼ特異的阻害薬であるキモスタチンを用いて検討したところ、イヌの腎皮質組織において Ang I から Ang II への変換にキマーゼの関与が少ないことを報告している。したがって、本研究において観察した腎臓内 Ang II 濃度の低下にキマーゼの果たす役割は少ないと考えられた。

腎臓内には、レニン-アンジオテンシン系以外にも種々の脈管作動物質が存在し、腎微小血行動態に影響を与えている。糖質コルチコイドによる交感神経-カテコールアミン系に対する影響に関して、糖質コルチコイドにより血中ノルアドレナリンの減少や交感神経活性の低下を認めるとの報告⁴²⁾や、そうでないとする報告⁴³⁾が散見され、一定の見解は得られていない。さらに、腎局所のカテコールアミン系の変化は血中よりもむしろ尿中カテコールアミン排泄量で検討すべきとも報告されている⁴⁵⁾。そこで、本研究では尿中カテコールアミンの動態を評価したところ、デキサメサゾンの投与によりその排泄量が減少することを認めた。すなわち、糖質コルチコイドにより腎交感神経活性が減弱し、その結果腎血管床が拡張する可能性が考えられた。しかしながら、カテコールアミンによる腎微小循環への影響は FF を低下させる方向

に働くことが示されており⁴⁶⁾、本研究で認められた糖質コルチコイドによる FF の低下をとまなう腎血流の増加反応に、カテコールアミン作用の減弱が作動しているか否かは、交感神経遮断薬などを用いたより詳細な検討が必要であると思われた。

従来より、腎臓ではプロスタグランジンならびにカリクレインやキニンが大量に産生されており、これらの生成を抑制すると腎血流の低下が認められる。以前に、中元ら³⁾が、無麻酔・無拘束下のイヌにおいてデキサメサゾンにより尿中プロスタグランジンが減少することを報告している。さらに、本研究において尿中カリクレインは、低下傾向であったが、その変化は有意でなく、デキサメサゾンによる腎血管拡張作用へのこれらの関与は否定的であった。さらに、腎臓におけるアデノシン、とくにアデノシン A2 受容体を介した血管拡張作用について検討したが、対照期、DEX 期ともにアデノシン A2 受容体拮抗薬の影響は明らかでなく、この機序も関与しないと考えられた。

近年腎臓内における一酸化窒素の腎血行動態に対する役割が注目されている。一酸化窒素はプロスタグランジンやキニンと同様に腎臓で多量に産生されており、腎血行動態の維持に関与している。糖質コルチコイドによる一酸化窒素生成への影響を検討した研究では、De Matteo ら²⁶⁾は糖質コルチコイドによる腎血管拡張に、腎内一酸化窒素が主な機序であるとしている。しかし、一酸化窒素合成阻害薬の前投与によっても糖質コルチコイドによる腎血管拡張作用は完全に抑制されないことより、一酸化窒素以外の機序の関与も考えられ、また本研究でもデキサメサゾン投与により尿中 NOx 排泄量および一酸化窒素の細胞内情報伝達物質であるサイクリック GMP の尿中排泄量が不変であったことから、糖質コルチコイドによる腎血管拡張作用における一酸化窒素の役割はそれほど重要とは思われない。

以上、本研究結果をまとめると、糖質コルチコイドの腎血管拡張作用に腎組織内 Ang II 産生抑制が重要な役割をはたしており、さらに腎臓におけるカテコールアミン作用の減弱や ANP 作用の増強が一部関与する可能性も考えられた。この糖質コルチコイドの循環器系への影響は、臨床面においても各種免疫疾患などの治療下で、高血圧とともに腎血流量増加として観察されている¹⁵⁾。本研究でも明らかのように、糖質コルチコイドの腎血管床に対する特異的な拡張作用は、正常腎においては FF や糸球体内圧の上昇を認めないが、腎機能が低下した状態では上昇を伴うことも報告されている¹²⁾。実際、糖尿病腎症モデル¹³⁾や部分腎摘による慢性腎不全モデル¹⁷⁾に

において糖質コルチコイドにより糸球体硬化による腎障害の進展が促進されるとする結果もあり、また慢性腎不全では血中の遊離コルチゾールの増加する^{47,48)}ことも報告されている。したがって、すでに腎障害が存在する病態時には、糖質コルチコイドによる糸球体内圧上昇作用と全身血圧上昇作用があいまって、腎障害の進行を加速させる可能性も残されており、腎機能低下例における糖質コルチコイドの使用に際しては、今後はこのような観点からの検討も必要であると思われる。

総 括

糖質コルチコイドの腎血行動態に及ぼす影響とその機序を、腎レニン-アンジオテンシン系を中心とする脈管作動物質の観点から検討し、以下の結果を得た。

1. デキサメサゾンの投与により、全身血圧の上昇ならびに濾過係数の低下をとまなう腎血流量の増加を認めた。

2. デキサメサゾンは、アンジオテンシンII受容体拮抗薬による全身血圧の降下作用を増強させたが、腎血流増加作用は減弱させた。

3. デキサメサゾンは、循環血液中のアンジオテンシンII濃度に影響を与えずに、腎組織内アンジオテンシン変換酵素活性の低下ならびにアンジオテンシンII濃度の低下をもたらした。

以上の結果より、糖質コルチコイドは腎局所でのアンジオテンシン変換酵素活性を抑制する結果、腎組織内アンジオテンシンIIの産生を低下させ、腎血管拡張をもたらすものと考えられた。この腎局所におけるレニン-アンジオテンシン系への作用は、従来から報告されている全身循環器系への作用とは異なり、腎局所でのレニン-アンジオテンシン系が全身循環器系とは別に調節を受けている可能性が窺えた。

本稿を終えるにあたり、懇切な御指導と御校閲を賜りました、慶應義塾大学医学部内科学教室猿田享男教授に深く感謝いたします。また、本研究に際して直接御指導いただきました、慶應義塾大学医学部内科学教室林晃一講師に心より感謝します。さらに、本研究に多大の御協力と御助言をいただきました、研究室員各位に感謝いたします。

なお、本論文の要旨の一部は、第40回日本腎臓学会総会(1997年、新潟)、第41回日本腎臓学会総会(1998年、東京)、および第30回アメリカ腎臓学会(1998年、フィラデルフィア、米国)において発表した。

文 献

- Whitworth JA : Mechanisms of glucocorticoid-induced hypertension. *Kidney Int* 31 : 1213-1224, 1987
- Handa M, Kondo K, Suzuki H, Saruta T : Dexamethasone hypertension in rats : role of prostaglandins and pressor sensitivity to norepinephrine. *Hypertension* 6 : 236-241, 1984
- Nakamoto H, Suzuki H, Kageyama Y, Murakami M, Ohishi A, Naitoh M, Ichihara A, Saruta T : Depressor systems contribute to hypertension induced by glucocorticoid excess in dogs. *Journal of Hypertension* 10 : 561-569, 1992
- Marumo T, Nakaki T, Nagata K, Miyata M, Adachi H, Esumi H, Suzuki H, Saruta T, Kato R : Dexamethasone inhibits nitric oxide synthase mRNA induction by interleukin-1 alpha and tumor necrosis factor-alpha in vascular smooth muscle cells. *Jpn J Pharmacol* 63 : 361-367, 1993
- Saruta T, Suzuki H, Handa M, Igarashi Y, Kondo K, Senba S : Multiple factors contribute to the pathogenesis of hypertension in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 62 : 275-279, 1986
- Sato A, Suzuki H, Murakami M, Nakazato Y, Iwata Y, Saruta T : Glucocorticoid increases angiotensin II type 1 receptor and its gene expression. *Hypertension* 23 : 25-30, 1994
- Sato A, Suzuki H, Nakazato Y, Shibata H, Inagami T, Saruta T : Increased expression of vascular angiotensin II type 1A receptor gene in glucocorticoid-induced hypertension. *J Hypertens* 12 : 511-516, 1994
- DeBermudez L, Hayslett JP : Effect of methylprednisolone on renal function and the zonal distribution of blood flow in the rat. *Circ Res* 31 : 44-52, 1972
- Baylis C, Brenner BM : Mechanism of the glucocorticoid-induced increase in glomerular filtration rate. *Am J Physiol* 234 : F166-F170, 1978
- Hall JE, Morse CL, Smith MJ, Jr., Young DB, Guyton AC : Control of arterial pressure and renal function during glucocorticoid excess in dogs. *Hypertension* 2 : 139-148, 1980
- May CN, Bednarik JA : Regional hemodynamic and endocrine effects of aldosterone and cortisol in conscious sheep. Comparison with the effects of corticotropin. *Hypertension* 26 : 294-300, 1995
- Garcia DL, Rennke HG, Brenner BM, Anderson S : Chronic glucocorticoid therapy amplifies glomerular injury in rats with renal ablation. *J Clin Invest* 80 : 867-874, 1987
- Moran TJ, Kurtz SM, Vasquez JJ : Diabetic and cortisone-induced renal lesions. A morphologic and immunohistochemical study. *Lab Invest* 11, 1962

- 14) Heymann W, Grupe WE : Increase in proteinuria due to steroid medication in chronic renal disease. *J Pediatr* 74 : 356-363, 1969
- 15) Wetzels JF, Gerlag PG, Sluiter HE, Hoitsma AJ, Koene RA : Prednisone-induced fluctuations of proteinuria in patients with a nephrotic syndrome. *Nephron* 44 : 344-350, 1986
- 16) Walser M, Ward L : Progression of chronic renal failure is related to glucocorticoid production. *Kidney Int* 34 : 859-866, 1988
- 17) Carmines PK, Perry MD, Hazelrig JB, Navar LG : Effects of preglomerular and postglomerular vascular resistance alterations on filtration fraction. *Kidney Int Suppl* 20 : S229-S232, 1987
- 18) Gutsche HU, Muller-Suur R, Samwer KF, Beer G, Hierholzer K : Tubuloglomerular feedback control in kidneys of adrenalectomized rats. *Pflugers Arch* 386 : 11-19, 1980
- 19) Baylis C : Effect of amino acid infusion as an index of renal vasodilatory capacity in pregnant rats. *Am J Physiol* 254 : F650-F656, 1988
- 20) De Matteo R, May CN : Glucocorticoid-induced renal vasodilatation is mediated by a direct renal action involving nitric oxide. *Am J Physiol* 273 : R1972-R1979, 1997
- 21) Krakoff LR, Selvadurai R, Sutter E : Effect of methylprednisolone upon arterial pressure and the renin angiotensin system in the rat. *Am J Physiol* 228 : 613-617, 1975
- 22) Matsubara H, Hirata Y, Yoshimi H, Takata S, Takagi Y, Iida T, Yamane Y, Umeda Y, Nishikawa M, Inada M : Effects of steroid and thyroid hormones on synthesis of atrial natriuretic peptide by cultured atrial myocytes of rat. *Biochem Biophys Res Commun* 145 : 336-343, 1987
- 23) Weidmann P, Matter DR, Matter EE, Gnadinger MP, Uehlinger DE, Shaw S, Hess C : Glucocorticoid and mineralocorticoid stimulation of atrial natriuretic peptide release in man. *J Clin Endocrinol Metab* 66 : 1233-1239, 1988
- 24) Hintze TH, Currie MG, Needleman P : Atriopeptins : renal-specific vasodilators in conscious dogs. *Am J Physiol* 248 : H587-H591, 1985
- 25) Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M : Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 324 : 473-476, 1986
- 26) Douglas JG : Corticosteroids decrease glomerular angiotensin receptors. *Am J Physiology* 252 : F453-F457, 1987
- 27) Chansel D, Llorens-Cortes C, Vandermeersch S, Pham P, Ardaillou R : Regulation of angiotensin II receptor subtypes by dexamethasone in rat mesangial cells. *Hypertension* 27 : 867-874, 1996
- 28) Cheng HF, Becker BN, Burns KD, Harris RC : Angiotensin II upregulates type-1 angiotensin II receptors in renal proximal tubule. *J Clin Invest* 95 : 2012-2019, 1995
- 29) Hall JE, Guyton AC, Smith MJ, Jr., Coleman TG : Blood pressure and renal function during chronic changes in sodium intake : role of angiotensin. *Am J Physiol* 239 : F271-F280, 1980
- 30) Semple PF, Cumming AM, Millar JA : Angiotensins I and II in renal vein blood. *Kidney Int* 15 : 276-282, 1979
- 31) Seikaly MG, Arant BS, Jr., Seney FD, Jr. : Endogenous angiotensin concentrations in specific intrarenal fluid compartments of the rat. *J Clin Invest* 86 : 1352-1357, 1990
- 32) Braam B, Mitchell KD, Fox J, Navar LG : Proximal tubular secretion of angiotensin II in rats. *Am J Physiol* 264 : F891-F898, 1993
- 33) Siragy HM, Howell NL, Ragsdale NV, Carey RM : Renal interstitial fluid angiotensin. Modulation by anesthesia, epinephrine, sodium depletion, and renin inhibition. *Hypertension* 25 : 1021-1024, 1995
- 34) Navar LG, Rosivall L : Contribution of the renin-angiotensin system to the control of intrarenal hemodynamics. *Kidney Int* 25 : 857-868, 1984
- 35) Mitchell KD, Navar LG : Superficial nephron responses to peritubular capillary infusions of angiotensins I and II. *Am J Physiol* 252 : F818-F824, 1987
- 36) Gunther S, Gimbrone MA, Jr., Alexander RW : Regulation by angiotensin II of its receptors in resistance blood vessels. *Nature* 287 : 230-232, 1980
- 37) Ueda S, Elliott HL, Morton JJ, Connell JM : Enhanced pressor response to angiotensin I in normotensive men with the deletion genotype (DD) for angiotensin-converting enzyme. *Hypertension* 25 : 1266-1269, 1995
- 38) Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD : The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 329 : 1456-1462, 1993
- 39) Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P : Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 334 : 939-945, 1996
- 40) Todd-Turla KM, Schnermann J, Fejes-Toth G, Naray-Fejes-Toth A, Smart A, Killen PD, Briggs JP : Distribution of mineralocorticoid and glucocorticoid receptor mRNA along the nephron. *Am J Physiol* 264 : F781-F791, 1993
- 41) Murakami M, Matsuda H, Kubota E, Wakino S, Honda M, Hayashi K, Saruta T : Role of angiotensin II generated by angiotensin converting enzyme-independent pathways in canine kidney. *Kidney Int Suppl* 63 : S132-S135, 1997

- 42) Szemeredi K, Bagdy G, Stull R, Calogero AE, Kopin IJ, Goldstein DS : Sympathoadrenomedullary inhibition by chronic glucocorticoid treatment in conscious rats. *Endocrinology* 123 : 2585-2590, 1988
- 43) Golczynska A, Lenders JW, Goldstein DS : Glucocorticoid-induced sympathoinhibition in humans. *Clin Pharmacol Ther* 58 : 90-98, 1995
- 44) Scherrer U, Vollenweider P, Randin D, Jequier E, Nicod P, Tappy L : Suppression of insulin-induced sympathetic activation and vasodilation by dexamethasone in humans. *Circulation* 88 : 388-394, 1993
- 45) Link L, Weidmann P, Probst P, Futterlieb A : Renal handling of norepinephrine and epinephrine in the pig. *Pflugers Arch* 405 : 66-69, 1985
- 46) Kon V, Ichikawa I : Effector loci for renal nerve control of cortical microcirculation. *Am J Physiol* 245 : F545-F553, 1983
- 47) Wallace EZ, Rosman P, Toshav N, Sacerdote A, Balthazar A : Pituitary-adrenocortical function in chronic renal failure : studies of episodic secretion of cortisol and dexamethasone suppressibility. *J Clin Endocrinol Metab* 50 : 46-51, 1980
- 48) Mantanus H, Sulon J, von Frenckell R, Sepul A, Legros JJ : A study of psychological and endocrine variables on 14 patients treated by chronic haemodialysis. *Neuropsychobiology* 7 : 285-291, 1981
-