Prostaglandin と腎機能

第3報 Prostaglandin A₂ と尿中溶質排泄

千葉大学医学部泌尿器科学教室 三 橋 慎 一
(主任: 百瀬剛一教授) 伊 藤 晴 夫

PROSTAGLANDIN AND RENAL FUNCTION

(III) The Effect of PGA₂ on the Urinary Solutes Excretion

Shinichi Mitsuhashi & Haruo Ito

Department of Urology, School of Medicine, Chiba University, in Chiba, Japan

(Director: Prof. G. Momose)

1) Twenty-nine cases without upper urinary tract dilatation and renal impairment were studied on urinary solutes excretion induced by PGA₂.

2) An intravenous infusion of PGA₂ with the rate of 400 ng/Kg/min. caused marked increases of urine volume and urinary excretion of both sodium and chloride. Especially as for sodium excretion, more increase was observed among hypertensives than normotensives.

3) The same effect of PGA₂ was observed at the state of dehydration followed by an intramuscular injection of 5 units of vasopressin. U_{osm} decreased slightly, while C_{osm} and $T_{H_2O}^C$ increased.

4) These effects of PGA₂ on urinary solute excretion were supposed to be due to the fact that PGA₂ increases the renomedullary blood flow and inhibits the sodium reabsorption at the proximal tubuli.

はじめに

Prostaglandin (以下PGと略す) が多様な作用を有し、しかも特異な構造を有することはよく知られる。ことにA群およびE群は、循環系に対し、強力な効果を有することが判明してくるにつれ、その臨床への応用もやがては一般的なものとなろう。われわれはPGA₂による腎機能亢進作用として、PSP 15分排泄値におよぼす影響を¹⁾²⁾、またPGE₁による腎血行増強作用として選択的腎動脈撮影像におよぼす影響を報告した³⁾。

今回は、PGA₂投与時の腎機能に対する作用として、2~3物質の尿中への排泄におよぼす効果を検討したので、以下ここにその概略を述べたいと思う。

方 法

当科入院症例中、腎機能良好でかつ上部尿路に拡張のない成人29例を選んだ。年齢は19~78才で、男女比は男18:女11例である。対象は2群に分け、第1群の20例は、食後1~2時間は避けたものの、特に水分環境に条

件はつけず、尿道に留置カテーテルを置き、30分毎に4回の分画で採尿した。この間、前腕正中静脈より生理的食塩水(以下生食水と略す)を0.16ml/分の定速で持続注入ポンプを用いて投与、その第2分画、すなわち投与開始30分以降60分までの間は、生食水にて溶解したPGA₂を400ng/kg/分投与に切り換えた。毎分投与液量は不変である。かくして各分画尿(以下U₁₋₄と略す)について、尿量、尿中Urea N, Creatinine, Na, K, およびCl量を測定した。また、この全経過中、経時的に血圧測定を行なった。この第1群を以下PG群と略す。

第2群としては9症例について、完全濃縮条件としてFischberg濃縮試験と同様の前準備、すなわち、前日6PM以降の飲食を禁じ、当日は7AMより留置カテーテルにより、15分毎の分画で採尿した。この間、PG群と同じく生食水の少量持続投与をなし、U₂採取直後Vasopressin succinate(以下ADHと略す)5単位の筋注を加え、U₄採取直後には生食水をPGA₂の同一量に切り

換え、 U_0 終了時再び生食水にもどした。また、この群（以下 ADH 併用群と略す）では、 U_2 , U_4 , U_6 , U_8 の各分画の中間点で採血した。血液は血漿を分離、尿と共に PG 群と同様の測定をなし、かつこの群では浸透圧を Fiske の Osmometer により測定した。血圧の計時的測定も PG 群と同様に行なつた。

成 績

前述の如く、PG 群と ADH 併用群とに分けて示す。

a) PG 群

PGA_2 投与直後より、ほぼ全例に血圧の多少の低下、心拍数の軽度の上昇が見られたが、自覚的には著変は全く見られなかつた。かつ、投与数分後より明らかに尿量の増加が見られ、この尿量増は U_2 分画にのみ特異的であり、 U_4 分画では殆ど前値に近く、 U_6 ではもはや PG の残効は見られなかつた。今すべての測定値を U_1 に対する比として算出して図に示すと、第 1 図の如くなる。すなわち各分画における排泄総量比で見ると、尿量および Na と Cl において、 PGA_2 による増加が著しい。また、濃度として見ると、殆ど動きは少なくなり、

図 1 PG 群尿中溶質排泄量比

図 2 PG 群尿中溶質濃度比

表 1 PG 群尿中溶質排泄量比

	尿 中 濃 度 比	尿 中 排 泄 量 比	ネフロン当り 排 泄 量 比
U V		3.90±0.36	8.01±0.12
Urea N	0.69±0.05	1.70±0.18	1.35±0.09
Creatinine	0.71±0.07	1.59±0.03	
Na	0.94±0.04	3.05±0.03	2.18±0.23
K	0.69±0.03	2.04±0.14	1.46±0.10
Cl	0.95±0.02	2.97±0.20	2.16±0.27

(平均±標準誤差)

一般にはむしろ尿量の増加により、むしろ稀釈されていることがうかがわれた（第 2 図）。

これを U_1 に対する比の数値として表示すると表 1 の如くなる。すなわち、濃度の上からは、Urea N, Creatinine, K などは明らかに大きく稀釈を受け、また Na と Cl についても多少の稀釈は見られ、一方排泄量から見れば、水分、Na および Cl の積極的な排泄量増加が明らかであつた。ちなみに単位ネフロン当りの数値として、各排泄量比を Creatinine クリアランスを以て除して見ると、表の最右欄に示す数値となつた。

また、これら 20 例を血圧の値により、高血圧、正常血圧の 2 群に分けて検討して見た。すなわち最高血圧 150

表2 PG群, 血圧による尿中排泄量比の差

	正常血圧群	高血圧群
UV	2.72±0.47	3.90±0.45
Urea N	1.66±0.29	1.98±0.21
Creatinine	1.39±0.16	1.81±0.27
Na	2.35±0.42	3.84±0.50
K	1.88±0.10	2.23±0.28
Cl	2.60±0.47	3.39±0.60

(平均±標準誤差)

表3 ADH併用群の水分出納

	U ₄	U ₅	U ₆
Uosm (mOsm/kg・H ₂ O)	816±29	742±31	719±44
UV(ml/min)	0.62±0.26	0.96±0.30	1.11±0.20
Posm (mOsm/kg・H ₂ O)	291±5		288±5
Cosm(ml/min)	1.74±0.64	2.47±0.40	2.77±0.21
T _{H₂O} ^C (ml/min)	1.12±0.14	1.51±0.07	1.66±0.11

(U₄~U₆: 本文参照)

(平均±標準誤差)

mgHg, 最低血圧90mmHgのいずれかでもこえているもの9例と, 双方ともそれ以下のもの11例について, U₂/U₁の比を以て検討した. その結果は表2に見る如く, すべての値において高血圧例の方が大であり, ことにNa排泄量比で明らかであった.

b) ADH 併用群

この群ではADH筋注により, 多少の血圧上昇を示し, かつ少数例においては軽い心悸亢進を訴えたが, それ以外にはさして変化がなかった. また, これに更にPGA₂静脈内持続投与を行なうと, 血圧は前値にもどるか, またはむしろやや低下の傾向が見られた. かつPG群と同様に, 尿量の増加が数分以内に起つたが, U₁~U₄のPGを加える前の各分画においては, 尿の浸透圧はほぼ一定であり, 生体は充分な濃縮条件にあつたことは確実であつた. U₄(ADH投与後の第2分画), U₅~U₆(PGA₂投与中の分画)の間の尿量, 尿浸透圧などの実測値を表3に示す. すなわち尿浸透圧(Uosmと略す)は漸減, 尿量(表中UV)は逆に増加, 血漿浸透圧(Posmと略す)はほぼ一定, 浸透圧クリアランス(Cosmと略す)は増加し, そして水分再吸収量(T_{H₂O}^Cと略す)も増加していた. 以下PG群と同様に, 尿中排泄量についてU₄に対する増減比として図示すると図3

図3 ADH併用群のPGA₂投与による溶質排泄量比

表4 ADH併用群のPGA₂投与による溶質排泄量比

	U ₅ /U ₄	U ₆ /U ₄
Urea	1.66±0.23	1.77±0.27
Creatinine	1.32±0.13	1.09±0.06
Na	1.78±0.28	2.06±0.30
K	1.59±0.18	1.39±0.13
Cl	1.56±0.13	1.67±0.20
UV	1.55±0.16	1.85±0.24
Uosm	0.91±0.08	0.88±0.04
Cosm	1.60±0.23	1.68±0.19
T _{H₂O} ^C	1.51±0.21	1.54±0.19

(U₄~U₆: 本文参照)

(平均±標準誤差)

の如くになり、尿量の増、Na および Cl の排泄増加が目立つが、これに対し Urea N は一部に著しい排泄増の見られたものがあるが、全体としては Creatinine と同じくさしたる変化はないようであつた。Uosm の比はほぼ全例で多少の低下、そして Cosm はやや区々ではあるが増加が認められた。

これらの変化を PG 群と同様に数値で示すと、表 4 の如く、 U_0/U_4 の欄で明らかなように、尿量および Na の増加が顕著であつた。

考 按

PG の中で、A 群および E 群が血管拡張性物質であり、ことに A 群は肺循環により不活性化されないため、末梢静脈に投与してもその作用を発現することが知られている。この血管拡張作用は身体随所に見られるが、腎もその標的器官として好適であり、近年多くの報告が見られるようになった。この腎内血管の拡張は、われわれも腎 Microangiography により形態的に証明し、一部は学会において報告した⁴⁾。

かくの如き血管拡張は、当然に腎血流の増加を招き、これがため腎尿細管レベルでの溶質の移動に大きな影響を与えることになる。われわれのこの度の臨床的な検索では、PGA₂ の微量の全身投与により、著しい利尿効果を来すことを見たが、これは主として Na (および Cl) の排泄増加が与かっていることを認めた。このような利尿効果を招来する因子の一つとして血圧の如何、および糸球体濾過量の如何が大きく関与し得るが、少なくとも今回の投与量では、血圧にはさほどの変化はなく、せいぜい最高血圧および最低血圧共に 10 mmHg 程度の、しかも下降であつて、この意味からすれば、尿量増加とは無関係であり、またかかる小さな変化ではこれによる糸球体濾過量も変化はないと推定される。事実、われわれが後日報告する如く、PGA₂ のこの量では糸球体濾過量にはさしたる変化がないことが証明されている。従つてこの尿量増加は上記 2 つの因子以外によると推定され、結局腎血流の増加、ことに腎髄質血流の増加が強く予想されよう。これについてもわれわれはこのことを推定出来る実験成績を得ているが、ここでは省略する。

PG の A および E 群は、ともに血管拡張作用を認める他、心拍出量も増加させることが知られているが、尿管の運動性に対しては A は影響なく、E はむしろ抑制的であるとされ、またその他にも E 群は胃腸など消化管の運動性を亢進させるなど、かなり異つた作用も知られている。しかし、腎に対する作用には類似点も多く、Her-

zog⁵⁾⁶⁾ らの報告ではイヌの腎動脈内に E₁, E₂, および A₁ を用いた時には、同側の尿量、腎血流量および自由水クリアランス (以下 CH₂O と略す) の増が見られ、かつこの CH₂O の増は上述 3 者間に差がないという。またこの際、外因性の ADH により、PGA₁ のこの作用は抑制されなかつたとしているが、ADH の量については判然としない。また Vander⁷⁾ は同じくイヌを用いて抗利尿状態下で PGE₁ または E₂ を腎動脈内に注入した折の尿量と Na 排泄の増は腎血流量の変化とは無関係に見られるという。今回の対象からは除外したが、著しい高窒素血症を有する末期腎不全例における観察では、Na の排泄増加は殆ど見られなかつたことから見て、やはりある程度の腎血流量が保たれていることが、Na 利尿の必要条件であらう。

この Na の排泄量の増加は、糸球体濾過量が殆ど変わらないとすれば、結局尿細管における Na の再吸収の抑制が原因となる。上記の如く、腎内循環の増加が起れば、尿細管細胞との間の溶質の授受は抑制され、従つて糸球体濾液よりの Na、ひいては水分の再吸収は減少する。一般的にはこれが PGA₂ 投与時における利尿効果の大きな原因であらう。Fülgraff⁸⁾ は PGE₂ の投与による Na 排泄の増をラットを用いて検討、1 μg/kg/分の量では尿量よりむしろ Na の排泄増が著しく、かつ K 排泄および糸球体濾過量には殆ど変化が見られぬとし、この Na 利尿は尿細管における Na の再吸収抑制によるといい、同様に PGA₁ について Lee⁹⁾ も Na 再吸収減を主因と見ている。更に彼¹⁰⁾ はこの Na に関し、濾過 Na 量が不変であつても単位ネフロン当りの Na 排泄量の増を証明している。われわれの成績でも、Na 排泄の絶対量の著増は、この間における糸球体濾過量の著変がないとすれば、当然単位ネフロン当りの Na 排泄増を意味し、このことは、とりもなおさず尿細管におけるその再吸収の減に帰結すると考えられる。かかる Na の排泄の増加が、表 2 に示した如く、高血圧例において、より著明に見られたことは甚だ暗示的である。表中の諸数値のすべてにおいて、高血圧例の方が排泄量が大であつたが、この中で有意差のあるのは Na である。遠山ら¹¹⁾ は PGA₂ を微量からやや大量にまで投与量を漸増しつつ正常血圧例と、本態性高血圧例について反応を検討、前者では PGA₂ の量の如何によらず Na 利尿を認めなかつたが、後者では著しい Na 排泄増加を証明したとしている。しかし、われわれの検討では、正常血圧例でも Na の排泄増加は明らかであつた。ただし高血圧例の方が著

しかつたことは前述の通りで、PG ことに A_2 が腎髄質中の降圧物質 *Medullin* として登場した事実、そして一時は Na 利尿ホルモンそのものではないかとすら見られた事実を裏書きするものであろう。PG は腎のレニン分泌には影響がないとする見解が多いが、しかし高血圧例においてことに Na 排泄をさせることは、原因は何であれ、腎血管の挛縮もしくはそれに類似する状態に対して、ことに強く作用し、腎血行を改善させることを想わせる。この PG の作用部位は、恐らくは *Vas efferens* であると推定される。

また、かかる Na 利尿作用は、Na 貯溜性の疾患に対する治療としても期待される。PGA₁ を用いた Fichman¹²⁾ の検討では、高血圧を含む対象の中で、肝硬変症においてことに Na 排泄の増加が見られたと報告しており、高血圧以外に 2 次性アルドステロン症に対する使用も考慮されてよい。

この Na と密な関係を有するのが Cl である。自験成績では、PG 群でも、また ADH 併用群でも、ほぼ Na と同一の様相を示して増量し、尿量増加の一つの原因となつていと思われた。しかし Urea N については排泄量自体は増加しているものの、むしろ尿量増加による副次的なものと考えられ、Creatinine 同様、積極的な意義は少ないものであろう。

一方、K の排泄増は、近位尿細管における Na の再吸収抑制の折に起る附随的な変化であるのか、あるいは PG 投与により副腎皮質からのアルドステロンの分泌亢進が惹起されることによるのかは不明であるが、少なくとも Urea の排泄増加よりは何らかの積極的な因子を考えたい。Lee ら¹³⁾ も PGA₁ の微量投与での尿中 K の排泄増加を報告しているが、目下のところ、その機序は明らかでない。

これら溶質の排泄と密接に関連するのが、水分の排出である。最も端的には尿量の増加で示されるが、PG 群では約 4 倍に尿量の増加することが判明したが、今これを単位ネフロン当りにについて見ると、前掲表 1 の如く、Na, Cl, K, Urea N の各ネフロン当りの排泄量の和に、更に Creatinine の排泄量（これは 1 である）を加えたものを、尿量の単位ネフロン当りの増加率とはほぼ等しい。すなわち、極めて粗な類推であるが、この尿量の増は、各溶質の排泄量の増加により導かれた利尿であると想定されよう。

一方、ADH 併用群においては、生体は極限の濃縮条件下にあつたと考えられ、事実、 U_1 , U_2 と ADH 投与

後の U_3 および U_4 の尿浸透圧にはさして差がなかった。ここで PGA₂ を 400ng/kg/分の量を持続投与することにより、著しい濃縮環境下にもかかわらず、生体は尿量をほぼ倍増している。またこの際は尿浸透圧の多少の低下を示していた。少しくこれについて述べるなら、尿量の増加により、尿の浸透圧は下降するものの、充分な濃縮条件下にあつて見れば、腎髄質の間質浸透圧の下降、もしくは ADH 支配下にある遠位以下の尿細管腔に到達する液量が多くなるためもあつて、 T_{H_2O} 自体の絶対量は増加している。つまり、尿量の増加、 U_{osm} の低下がありながらも T_{H_2O} は増したという、一見矛盾した成績は、絶対量から見た場合、尿量の増加よりもむしろ C_{osm} の増の方が大であつたことを意味している。すなわち U_{osm} は 816 → 719 mOsm/kg·H₂O へと 88% に減、尿量は 0.62 → 1.11 ml/分へと 79% の増、そして P_{osm} は 291 → 288 mOsm/kg·H₂O へと僅か（1%）の減に留まつており、一般式 U/P において U/P は多少減少しながらも V の増により C_{osm} は大となり、かつ U/P そのものが大であるため C_{osm} が V より大となつたことを示す。これは PGA₂ により近位尿細管における Na の再吸収阻止により、集合管への流入量の増加が引き起した変化であろう。Fichman¹⁴⁾ は PGA₁ をヒトに用いて、ADH との関係を論じ、ADH 単独に比し PGA₁ を更に加えた場合（0.25 ~ 0.5 μg/kg/分）尿量の増加、 C_{osm} の増加と共に、 T_{H_2O} の増の成績を示しており、この点は A_1 と A_2 の差はあるものの、自験成績に一致している。更に彼は A_1 と E_1 とでは異なり、 E_1 が ADH 阻止的であるのに対し、 A_1 は ADH に無関係であるという。かつ、 A_1 は少なくとも腎皮質における cyclic AMP の賦活作用があり、これが PGA₁ の利尿作用の大きな源である可能性を説いている。一方 ADH もまたその作用には cyclic AMP を介するとされているので、この意味では A_1 と ADH とはむしろ協調的であることとなる。しかし A_1 と A_2 とでは当然異なる点があり、一部には A_2 の Na 利尿作用はむしろ腎内の Na および K に依存する ATP 酵素を抑制することによるというものもある。いづれにせよ、ADH 支配環境下にあつても、PGA₂ の投与により、水の再吸収を増しながらもそれを上廻つて利尿効果が発揮されたわけであり、もし ADH 支配下になければ CH_2O の激増の形を示したことは想像に難くない。この水分代謝に対する PG の効果は、生体の条件により異なり Fichman¹²⁾ の検討では、尿中 Na 排泄は、水負荷時に比し、ADH 投

与時に激増したという。自験成績では、PGA₂ 単独投与では Na は約3倍に、ADH 環境下では2倍弱に増加を示し、上述の報告とはやや異なっているが、これはADH 併用群での比較が ADH 投与時と、それに PGA₂ を加えた時との比で見ている故もあるものの、ADH 投与前の値とで比較しても、やはり U₀ での Na 排泄量は2.15倍であり、この Fichman の値とは異なっている。恐らく自験対象がすでに ADH を投与しない折にも、十分な ADH 優位にあつたためであろう。ちなみに U₁~U₂ の Na に対する U₃~U₄ の Na は1.12倍と1.03倍で、殆ど ADH による Na 排泄の増は示されていないかつたことからもうかがわれよう。

また図に示して数値的に表示はしなかつたが、PGA₂ 投与を中止した後の分画については、PGA₂ の効果は極めて短時間のうちに消失することが判る。逆にいえば、PGA₂ の諸種の作用、少なくとも腎に対する作用の大部分は、他のホルモンその他を介するものではなく、かなり腎に対して直接的なものであることを想像させよう。

以上の如く、PGA₂ が極めて微量でも、強い Na 利尿作用を示すこと、しかも ADH 支配環境下でも尿量の増加を示すことが判明したが、これを臨床に応用するとすると、まだ各種の隘路がある。しかし全く生理的な物質であり、かつ極めて示唆に富む薬理作用を有することから見ても、この臨床応用の近いことを望みたい。

結 論

上部尿路拡張がなく、総腎機能に著変のない泌尿器科症例29例に PGA₂ 400ng/kg/分の 静脈内持続注入を行ない、尿中溶質排泄量の変化を追究した。その結果、PGA₂ により、尿量の著増が見られ、これは ADH 支配下でもほぼ同様であり、またこの尿量増加は主として Na 排泄増によると認められた。この Na 利尿は高血圧

例において明らかに著明であつた。かつ、ADH 支配下でも PGA₂ により Cosm の増加と共に T_{Na}O₂ の増加が証明された。

御指導・御校閲下された百瀬教授に深謝する。本論文の一部は日本泌尿器科学会第61回総会および、同第 344 回東京地方会において発表した。

文 献

- 1) 伊藤晴夫, 三橋慎一, 百瀬剛一: 日泌尿会誌, **65**, 44, 1974.
- 2) Ito, H., Mitsuhashi, S. & Momose, G.: Prostaglandins, **3**, 359, 1973.
- 3) 伊藤晴夫, 三橋慎一: 日泌尿会誌, **65**, 229, 1974.
- 4) 三橋慎一: 日泌尿会誌, **64**, 705, 1973.
- 5) Herzog, J.P., Johnston, H.H. & Lauler, D.P.: New Engl. J. Med., **278**, 219, 1968.
- 6) Herzog, J.P., Johnston, H.H. & Lauler, D.P.: Clin. Research, **16**, 386, 1968.
- 7) Vander, A.J.: Am. J. Physiol., **214**, 218, 1968.
- 8) Fülgraff, G. & Maiforth, A.: Pflügers Arch., **330**, 243, 1971.
- 9) Lee, J., Kannegiesser, H., O'Toole, O.J. & Westura, E.: Ann. New York Academy Sci., **180**, 218, 1971.
- 10) Lee, S.J., Johnson, J.G., Smith, C.J. & Hatch, F.E.: Kidney Intern., **1**, 254, 1972.
- 11) 遠山竜彦, 村上健治, 黒田満彦: 最新医学, **27**, 2279, 1972.
- 12) Fichman, M.P.: Clin. Res., **17**, 429, 1969.
- 13) Lee, J.B., McGiff, J.C., Kannegiesser, H., Mudd, J.G., Aykent, Y. & Frawley, T.F. Clin. Res., **17**, 456, 1969.
- 14) Fichman, M.P., Litenburg, G., Brooher, G. & Horton, R.: Circ. Res., **31**, Suppl. II, 19, 1972.

(1974年4月2日受付)