閉塞性腎疾患における尿中 kallikrein に関する研究

札幌医科大学泌尿器科学教室
 同第2内科

中 嶋 久 雄
 熊 本 悦 明
 島 本 和 明
 飯 村 攻

STUDIES ON URINARY KALLIKREIN EXCRETION IN OBSTRUCTIVE RENAL DISEASES

Hisao Nakajima and Yoshiaki Kumamoto

Department of Urology, Sapporo Medical College

Kazuaki Shimamoto and Osamu Iimura

The Second Department of Internal Medicine, Sapporo Medical College

In order to investigate the role of the renal kallikrein-kinin system, the urinary kallikrein excretion was determined by radioimmunoassay. In 34 normal controls, urinary kallikrein excretion was $107 \pm 15 \mu\text{g/day}$ and never below $50 \mu\text{g/day}$. However, in the obstructive uropathy, the levels of urinary kallikrein excretion were very low. In 32 cases of obstructive uropathy without azotemia, urinary kallikrein was $57 \pm 6 \mu\text{g/day}$, and in 7 with azotemia it was $2.0 \pm 0.8 \mu\text{g/day}$. In polycystic kidney it was 71 ± 29 , and in medullary sponge kidney, $37 \pm 9 \mu\text{g/day}$.

In obstructive uropathy, significantly positive correlations were found between the urinary kallikrein excretion and 24 hr Ccr. ($r=0.61$), or urinary concentration ability ($r=0.70$) and significantly negative correlations between the excretion and urinary β_2 -microglobulin ($r=-0.61$) or serum β_2 -microglobulin ($r=-0.59$). In obstructive uropathy with normal GFR level and with disturbed concentration ability, the urinary kallikrein excretion was low. From these results, it was suggested that, in obstructive uropathy, the urinary kallikrein excretion as well as the urinary concentration ability is disturbed earlier than GFR.

In hydronephrotic kidney of unilateral hydronephrosis, urinary kallikrein and kallikrein/GFR as well as GFR and urinary concentration ability were reduced markedly. In postobstructive diuresis, the urinary kallikrein level was not increased. However, the urinary level of prostaglandin E_2 was increased markedly.

要旨: 尿中 kallikrein 排泄量を radioimmunoassay により測定した。正常対照34例では $107 \pm 15 \mu\text{g/day}$ であり、少なくともすべて $50 \mu\text{g/day}$ 以上であったが、これに比し、尿路閉塞性疾患では尿中排泄量の低下が著明であった。すなわち同疾患のうち高尿素窒素血症を持たない32例でも $57 \pm 6 \mu\text{g/day}$ であり、高尿素窒素血症のある7例では $2.0 \pm 0.8 \mu\text{g/day}$ とさらに著明な低下を示していた。また嚢胞腎でも $71 \pm 29 \mu\text{g/day}$ 、海綿腎でも $37 \pm 9 \mu\text{g/day}$ と低下が認められた。

尿路閉塞性疾患における kallikrein 排泄量と腎機能検査との比較検討を行なうと、24hrCcr. と $r=0.61$ 、腎濃縮能と $r=0.70$ と有意な正の相関を示し、また尿中 β_2 -microglobulin とは $r=-0.61$ 、血中 β_2 -microglobulin とは $r=-0.59$ と有意な負の相関を示した。また24hrCcr. が正常、腎濃縮能が低下している症例では尿中 kallikrein 排泄量は低下しており、尿路閉塞性疾患では腎濃縮能と同様尿中 kallikrein 排泄量も GFR に比較して早期に障害されと考えられた。

また偏側水腎症の水腎側では GFR、腎濃縮能と共に尿中 kallikrein 排泄量、kallikrein/GFR は著明に低下していた。

次に postobstructive diuresis における尿中 kallikrein 排泄量と prostaglandin E₂ 排泄量を測定した。尿中 kallikrein 排泄量は著明に低下しており、diuresis 時もほとんど増加しなかったのに対し、尿中 prostaglandin E₂ は diuresis 時著明に増加するのが認められた。その成績から postobstructive diuresis の発症に対し、腎の kallikrein-kinin 系の関与は否定的であり、むしろ腎 prostaglandin 系の関与が推測される。

はじめに

腎 kallikrein は腎血流量、水、Na の排泄に関与する局所ホルモンと考えられている。その産生部位は遠位尿細管から集合管にかけての部位とされ、尿路閉塞性疾患、嚢胞腎、海綿腎等の疾患において尿中排泄の低下が予想される。そこでこれら疾患における尿中 kallikrein 排泄量を radioimmunoassay を用いて測定し、腎機能検査との比較検討を行なった。

更に、いわゆる postobstructive diuresis において、その成因として urea による osmotic diuresis と共に腎 prostaglandin、kallikrein-kinin 系も関与していると考えられている。そこで postobstructive diuresis 時における kallikrein および prostaglandin E₂ の尿中排泄量の推移を検討し、その関連性を分析してみた。

対象と方法

I. 対象

1. 正常対照群：

尿路閉塞性疾患、尿路感染症を持たない腎機能正常成人34名。そのうち10例においては24hrCcr., Fishberg 濃縮試験などの腎機能検査も行った。

2. 両側尿路閉塞性疾患群：

前立腺肥大症10名(平均年齢70歳)、前立腺癌4名(平均年齢72歳)、神経因性膀胱2名(平均年齢35歳、男子1名、女子1名)、両側膀胱尿管逆流現象の女子4名(平均年齢18歳)、子宮癌7名(平均年齢62歳)、両側水腎

症12名(平均年齢39歳、男子9名、女子3名)である。このうち BUN が30mg/dl 以上の高尿素窒素血症は7名であった。

3. 両側腎実質障害群：

a) 嚢胞腎：男子2名、女子2名の計4名で、平均年齢は38歳であった。

b) 海綿腎：男子4名、女子1名の計5名で平均年齢は48歳であった。

c) 慢性糸球体腎炎：男子3名、女子2名の計5名で、平均年齢は46歳であった。

4. 偏側水腎症群 (Table 1)

先天性腎盂尿管移行部狭窄(5名)、婦人科手術後(2名)、子宮癌(1名)、尿管結石(1名)、尿路結核(1名)による偏側性水腎症10名であった。男子4名、女子6名で、平均年齢は38歳であった。それぞれ尿路閉塞解除後1～2週間の時期に健腎側、偏腎側の別々の尿について検討を行なった (Table 1)。

5. 両側尿路閉塞性疾患の閉塞解除後における尿中 kallikrein の変動検討群：

子宮癌による両側水腎症6名、胃癌の Schnitzler 転移1名の計7名。男子1名、女子6名で平均年齢は53歳であった。それぞれ偏側あるいは両側腎瘻術の前後にかけての尿について検討した。

II. 方法

1. 検体尿

Table 1 Clinical information concerning patients

Patient No	Age	Sex	Site of obstruction	Cause	Duration of symptoms	History of pyelonephritis	Severity
1	17	M	U-P junction	Congenital	2yrs	0	B
2	42	F	Lower ureter	Adhension	4yrs	1	B
3	52	M	U-P junction	Congenital	6 month	0	B
4	29	M	U-P junction	Congenital	3 month	0	B
5	43	F	Lower ureter	Adhesion	3 month	0	B
6	53	F	Lower ureter	Tumor	2 month	0	C
7	10	M	U-P junction	Congenital	1yr	1	C
8	49	F	Lower ureter	Stone	6 month	0	C
9	36	F	U-P junction	Congenital	2yrs	0	D
10	47	M	Lower ureter	Tuberculosis	1yr	0	E

1) 両側腎障害症例

24時間蓄尿の一部を採取し、尿中 kallikrein 値を測定した。原則として3日連続測定し、その平均を求めた。

2) 偏側腎障害症例

健腎側、患腎側の24時間蓄尿の一部を別々に採取し、それぞれ尿中 kallikrein 値を測定した。原則として3日連続測定し、その平均を求めた。

3) 両側尿路閉塞性疾患の閉塞解除後症例

腎囊術施行前日から施行後3日目までの計5日間の24時間蓄尿の一部を採取し、尿中 kallikrein 値, prostaglandin E₂ 値を測定した。

2. 尿中 kallikrein 測定法

尿中 kallikrein は既に報告した radioimmunoassay により測定した¹⁾。尿1~100 μ l を assay buffer (1% bovine serum albumin を含む pH 7.0 の 0.01M phosphate, 0.14M NaCl 溶液) に混合して 200 μ l とする。これに assay buffer に溶解した¹²⁵I 標識抗原 (10,000cpm/100 μ l), 625,000倍希釈の抗体 (100 μ l) を加えた上24時間20℃で incubation する。その後 polyethylene glycol 法により bound と free を分離する。

本 assay は最少検出量 8pg/tube (0.17fmol/tube) と極めて高感度であった。また再現性については intraassay の coefficient of variation が7.9%, 同じく between assay では8.7%と非常に良い再現性を示している。

結 果

I. 両側腎障害症例での検討

1. 尿中 kallikrein 排泄量の比較 (Fig. 1)

1) 正常対照群

107 $\pm$ 15 μ g/day の排泄量であり、いずれもが50 μ g/day 以上であった。

2) 尿路閉塞性疾患

尿路閉塞性疾患で、いまだ azotemia になっていない症例群32例の排泄量は57 $\pm$ 6 μ g/day で、低下している症例が多くなっている。さらに、尿路閉塞性疾患ですでに azotemia になっている症例群7例では、尿中 kallikrein 排泄量は著明に低下しており、ほとんど0に近くなっている。

3) 嚢胞腎 (4 例)

尿中 kallikrein 排泄量は71 $\pm$ 29 μ g/day で特に4例中2例に排泄量の低下が目立つ。

4) 海綿腎 (5 例)

尿中 kallikrein 排泄量は37 $\pm$ 9 μ g/day で、全体として低いが、ことに5例中3例に著明な低下が認められている。

2. 腎機能と尿中 kallikrein 排泄量の関連性

1) 尿路閉塞性疾患における検討

① 尿量, 尿中 Na 排泄量との関係

Fig. 2 に示すように、尿量と尿中 kallikrein 排泄量との間に全く相関を認めなかった。また尿中 Na 排泄量と尿中 kallikrein 排泄量の間にも Fig. 3 に示すように全く相関を認めなかった。

② GFR との関係

Fig. 4 に示すように、尿中 kallikrein 排泄量は24hrCcr. と r=0.61 と正の相関を示した。⊙で示した6症例は、24hrCcr. が80l/day 以上と正常であったにも

Fig. 1 Urinary kallikrein excretion in urological diseases

Fig. 2 Comparison of urinary kallikrein excretion with urine volume

拘わらず濃縮能が600mOsm/l以下と低下している症例である。これらの6症例のうち5症例までが、尿中 kallikrein 排泄量が相関直線よりも低下しているのが特徴的であった。

次にこの尿中 kallikrein 排泄量を24hrCcr. で除し、nephronあたりの kallikrein 排泄量として検討した。kallikrein/GFR と24hrCcr. との関係をみたのがFig. 5である。 $r=0.39$ と有意な相関は見られないが、24 hrCcr. が40l/day以下に低下している症例では kallikrein/GFR も低下している。また、24hrCcr. が80l/day以上と正常であるにも拘わらず濃縮能が600 mOsm/l以下と低下している症例(Fig. 5中◎で示した)では、24hrCcr. の同じレベルの濃縮能正常の症例

に比較して kallikrein/GFR が低下しているのが認められた。

③ 濃縮能との関係

そこで尿中 kallikrein 排泄量と濃縮能の関連性を検討したところ、Fig. 6に示すように $r=0.70$ と、高い相関を示し、24hrCcr. での $r=0.61$ と比較してより強い正の相関を示した。

④ 尿中及び血中 β_2 -microglobulin

Fig. 7に示すように尿中 kallikrein 排泄量は尿中 β_2 -microglobulin 排泄量と $r=-0.61$ と高い負の相関を示している。また血清 β_2 -microglobulin との関係も同様に $r=-0.59$ と負の相関を示した。

2) 両側腎実質障害群(嚢胞腎・海綿腎・慢性糸球体

Fig. 3 Comparison of urinary kallikrein excretion with urinary sodium excretion

Fig. 4 Comparison of urinary kallikrein excretion with GFR in obstructive uropathy

Fig. 5 Comparison of kallikrein/GFR with GFR in obstructive uropathy

Fig. 6 Comparison of urinary kallikrein excretion with max. U.Osm. in obstructive uropathy

Fig. 7 Comparison of urinary kallikrein with serum and urinary β_2 -microglobulin

腎炎)における検討

Fig. 8 に示すようにに海綿腎においては、正常対照と比較して明らかに尿中 kallikrein 排泄量は低下しており、また同じ GFR レベルの尿路閉塞性疾患に比較しても低下しているのが認められた。

また嚢胞腎では、尿中 kallikrein 排泄量はほぼ尿路閉塞性疾患と同レベルの様である。

これに対し、慢性糸球体腎炎では、同じ GFR レベルの尿路閉塞性疾患に比較して、尿中 kallikrein 排泄量は比較的保たれている傾向が見られた。

II. 偏側水腎症群での検討

Fig. 9 に示すように、水腎側では健腎側に比較して、24hrCcr., 腎濃縮能共に有意に低下している。このような症例において、左右腎から分腎尿の採取を行い、尿中 kallikrein を測定し、以下の成績を得た。

Fig. 10 に示すように、尿中 kallikrein 排泄量は、水腎側では健腎側に比較して有意に低下している。またこの尿中 kallikrein 排泄量を、24hrCcr. で除し、nephron あたりの排泄量として求めた kallikrein/GFR は、同様に水腎側では健腎側に比較して有意に低下していた。

偏側性水腎症における、それぞれの腎の24hrCcr. および腎濃縮能と尿中 kallikrein 排泄量の関係調べてみると、Fig. 11 に示すように、24hrCcr. とは $r=0.85$ 、腎濃縮能とは $r=0.82$ と良い正の相関を示した。

Fig. 8 Comparison of urinary kallikrein excretion with GFR in various renal diseases

III. 尿路閉塞解除後における尿中 kallikrein 排泄量の推移

1. postobstructive diuresis 無き症例 (3 例)

Fig. 12 に示すように、閉塞解除後、多尿、Na 利尿が起こらなかった 3 例はいずれも閉塞解除前でも、BUN, Cr. は正常か、やや高値の程度であった。

また尿中 kallikrein 排泄量も、3 例中 2 例が閉塞解除前から正常値であり、1 例が著明に低下していたが、

Fig. 9 Comparison of GFR and max. U.Osm. between normal and obstructive unit in unilateral hydronephrosis

Fig. 10 Comparison of urinary kallikrein and kallikrein/GFR between normal and obstructive unit in unilateral hydronephrosis

いずれも尿路閉塞解除後も著明な変動は示さなかった。1例において尿中 prostaglandin E_2 も測定したが、それも閉塞解除前後において共にほぼ正常値であり、変動を示さなかった。

2. postobstructive diuresisを示した症例(4例)

尿路閉塞解除後4,000ml/day以上の利尿と500 mEq/day以上のNa利尿を認めた4症例においては、Fig. 13に示すようにいずれも手術前にBUN 40mg/dl, Cr 6.0mg/dl以上とazotemiaを認めた。

尿中 kallikrein 排泄量はいずれも閉塞解除手術前値は著明に低下しており、閉塞解除後も上昇を認めな

かった。

これに対し、尿中 prostaglandin 排泄量は1例を除き閉塞解除後上昇するのが認められたのは注目すべきことと考えている。

考 按

腎 kallikrein は腎血流量、尿中 Na、水排泄を調節する局所ホルモンと考えられている¹⁾。腎 kallikrein と尿中 kallikrein は分子量や各種阻害剤に対する反応が同一であり、免疫学的にも交叉反応を示すため、尿中 kallikrein は腎で生成、分泌されたものと言われている²⁾³⁾。

Fig. 11 Comparison of urinary kallikrein between GFR and max. U.Osm.

Fig. 12 Clinical course in cases without postobstructive diuresis (3cases)

Fig. 13 Clinical course in cases with postobstructive diuresis (4cases)

この尿中 kallikrein の腎での排泄部位については、Scicli らは stop flow 法を用いて、遠位尿細管であるとしている⁴⁾⁵⁾。更に Orstavic ら⁶⁾は蛍光抗体法を用いて、また Simson ら⁷⁾は酵素抗体法を用いて腎 kallikrein は遠位尿細管から集合管にかけての管腔表面に局在する事を証明している。

このように尿中 kallikrein は腎の遠位尿細管から集合管にかけての部位で生成、排泄されており、このため腎機能障害により排泄低下が起こるのは当然の事であるが、尿細管機能障害を特徴とする尿路閉塞性疾患、medullary sponge kidney 等において、尿中 kallikrein 排泄量がどの程度の影響を受けるかを調べる事は有意義と考えられる。

従来尿中 kallikrein 量は生物学的方法あるいは esterase 活性によって測定されてきたが、泌尿器科疾

患では血尿、膿尿等の状態にある事が少なくなく、これらの方法では誤差が大きくなる事が予想される。この点我々が開いた radioimmunoassay⁸⁾⁹⁾では、尿中 kallikrein は血漿 kallikrein とは分子量、生化学的特性、抗原性などが著しく異なっており、免疫学的に交叉反応を示さない事が知られているため¹⁰⁾、血尿、膿尿の状態でも尿中 kallikrein を正確に測定できると考えられる。

今回の尿中 kallikrein 排泄量の測定結果を見ると、正常対照群では $107 \pm 15 \mu\text{g/day}$ であり、すべて $50 \mu\text{g/day}$ 以上であったのに対し、尿路閉塞性疾患では $57 \pm 6 \mu\text{g/day}$ で正常対照群に比較して有意な低下が認められた。しかも BUN が 30mg/dl 以上になり、azotemia が認められた症例群では、 $2 \pm 0.8 \mu\text{g/day}$ と低下が更に著明であった。これら症例における尿中 kallikrein

排泄量を他の腎機能検査と比較検討してみたところ、GFR および腎濃縮能と正の相関を示していた。

これを更に詳しく見ると、GFR が正常であるにも拘わらず腎濃縮能が低下しているような症例では、尿中 kallikrein 排泄量は低下している。この事は、尿中 kallikrein 排泄量が機能 nephron の数を示すと考えられる GFR に平行するのは当然であるが、機能 nephron の数は減少していなくとも、その nephron の遠位尿細管に障害があるとその障害度につれて尿中 kallikrein 排泄量が低下してくることを示唆している。

その様な知見があるので、尿中 kallikrein 排泄量を GFR で除し、nephron あたりの kallikrein 排泄量として検討してみた。GFR が低下している症例でその値の明らかな低下が認められた。すなわち、GFR が低下し、腎荒廃が進んでいる症例では、nephron の数だけでなく残存 nephron の尿細管機能が糸球体機能を上まわる程低下していることが考えられる。

また medullary sponge kidney は遠位尿細管から集合管にかけての部分の障害がその病態生理学的に考えられ、また実際腎濃縮能および尿酸性化能が著明に低下している事が報告されている¹¹⁾¹²⁾。我々の検討でも medullary sponge kidney では GFR に比較して腎濃縮能の低下が著しくまたそれと平行して尿中 kallikrein 排泄量の低下も同様に著しい事が明らかにされた。

以上の結果から尿中 kallikrein 排泄量は、GFR が低下している場合、同時に低下する尿細管機能をよく反映して低下して行くことがわかる。しかも、いまだ GFR の低下が所見としてはっきり出ていない場合でも、遠位尿細管機能障害があれば、その影響を受けて排泄量低下を認め、この様な成績は尿中 kallikrein が糸球体で濾過されたものではなく、遠位尿細管の部分で産生排泄されている事を示唆していると考えられる。

尿中 kallikrein 排泄量は GFR と同様、近位尿細管機能を示す PSP とも相関を有する事は既に報告されている¹³⁾¹⁴⁾。我々も近位尿細管機能を示す index と考えられる尿中および血中 β_2 -microglobulin¹⁵⁾との関係を検討したところ、尿中 kallikrein 排泄量は負の相関を示していた。この結果は近位尿細管機能障害もおおむね GFR および遠位尿細管機能障害に平行して起こるため、尿中 kallikrein 排泄量が PSP と同様 β_2 -microglobulin とも相関を示したと考えられる。

さて、偏側性水腎症における健腎と水腎での尿中排

泄量を比較検討する事は、その物質の腎での排泄に関与する可能性のある腎外性の因子を除外し、純粋に腎の排泄機能としてとらえられるという特徴がある。尿中 kallikrein 排泄量を健腎と水腎で比較したところ、水腎において排泄量は著明に低下しており、また nephron あたりの排泄量として比較してみても水腎側では著明に低下している事がわかった。すなわち閉塞性障害腎では、腎全体としての kallikrein 排泄量が低下していると同時に、nephron あたりの排泄量も低下しており、各 nephron の遠位尿細管における特異的障害を思わせる所見である。

さて次に、両側尿路閉塞性疾患あるいは単腎の尿路閉塞性疾患の閉塞解除後しばしば見られる、いわゆる postobstructive diuresis について若干の検討を加えた。postobstructive diuresis の成因については、尿素による浸透圧利尿であると従来より言われている¹⁶⁾¹⁷⁾が、他の体液性因子を示唆する実験も報告されている¹⁸⁾¹⁹⁾。この体液性因子としては、kallikrein-kinin 系および prostaglandin が想定されている。

腎 kallikrein の生理作用としては、尿細管に対する直接作用の他に腎の血管抵抗を下げることににより RPF を上昇させ²⁰⁾²¹⁾、これによって Na 利尿、水利尿をひき起こして、腎における Na 排泄および水排泄の調節を行っている可能性も推測されている²²⁾²³⁾。そして尿中 kallikrein 排泄量と、尿量および尿中 Na 排泄量の間に正の相関を認めるとの報告もある²⁴⁾。しかし一方、これらの間に全く相関を認めないという報告も見られる²⁵⁾²⁶⁾。我々の測定でも尿中 kallikrein 排泄量は尿量とも、また尿中 Na 排泄量とも全く相関を示さなかった。

しかしいずれにせよ腎 kallikrein の生理作用として腎における Na および水排泄の調節作用が考えられ、postobstructive diuresis の一因としてこの腎の kallikrein の作用が想定される。実際 Lawton ら²⁷⁾は rat の実験的尿管閉塞において、24時間後に閉塞を解除したところ、利尿、水利尿と共に nephron あたりの尿中 kallikrein 排泄量の上昇を認め、postobstructive diuresis の成因として kallikrein-kinin 系が考えられると報告している。しかし一方では、犬のマニトールによる浸透圧利尿において腎 kallikrein-kinin 系は変動しないと報告もある²⁸⁾。

他方 prostaglandin についても、同様に生理作用として Na 利尿、水利尿をひき起こす事が知られており²⁹⁾³⁰⁾、また Na, 水排泄における kallikrein との相互

作用も報告されている³¹⁾。尿中 prostaglandin は尿量および尿中 Na 排泄量と正の相関を示し³²⁾、また rat の実験的尿管閉塞で、24時間後閉塞を解除したところ、Na 利尿、水利尿と共に尿中 prostaglandin E₂ の著しい増加を見たところと報告されている³³⁾。

このように kallikrein-kinin 系, prostaglandin 共に postobstructive diuresis の成因に関与している可能性が充分にあるので、この点につき臨床症例の検討を行い、興味ある知見を得た。

今回の 7 例の両側水腎症の閉塞解除症例の検討では、Na 利尿、および水利尿を起こした 4 例はいずれも血清尿素窒素が高く、尿素窒素による osmotic diuresis がまず考えられる。一方尿中 kallikrein 排泄量は腎機能低下を反映して著明に低く、閉塞解除後もほとんど増加は認められず、先の rat における急性尿路閉塞実験とは異なり、少なくともこのような慢性尿路閉塞性疾患の状態では Na 利尿および水利尿に腎 kallikrein が関与している可能性は少ないものと思われる。

一方 prostaglandin については postobstructive diuresis の 4 例のうち 3 例で Na 利尿、水利尿に一致して尿中 prostaglandin E₂ 排泄量が著明に増加しているのが認められた。このように、postobstructive diuresis において尿中 kallikrein が増加せず、尿中 prostaglandin E₂ のみが増加を示したことは、kallikrein-kinin 系の亢進は prostaglandin 生合成を賦活化させるとの報告もあるが³⁴⁾、postobstructive diuresis では、腎 prostaglandin が kallikrein-kinin 系の関与無しに増加し、水利尿、Na 利尿を起こしていると考えられる。

すなわち postobstructive diuresis の成因として osmotic diuresis はもちろん否定できないが、これに加えて prostaglandin の増加が腎血流量を増加させ、Na 利尿、水利尿をさらに推進している可能性が示唆されたと考えている。

結 語

尿中 kallikrein を radioimmunoassay にて測定し、以下の結果を得た。

- 1) 正常対照群の尿中 kallikrein 排泄量は $107 \pm 15 \mu\text{g/day}$ であり、いずれも $50 \mu\text{g/day}$ 以上の値であった。
- 2) 尿中 kallikrein 排泄量は、尿量および尿中 Na 排泄量と相関を示さなかった。
- 3) 両側尿路閉塞性疾患においては、尿中 kallikrein

排泄量は 24hrCcr. と $r=0.61$, 腎濃縮能とは $r=0.70$ と正の相関を示した。また尿中 β_2 -microglobulin 排泄量とは $r=-0.61$, 血中 β_2 -microglobulin とは $r=-0.59$ と負の相関を示した。

24hrCcr. が正常にも拘わらず、腎濃縮能が障害されている症例では尿中 kallikrein 排泄量も同様に低下していた。また nephron あたりの kallikrein 排泄量 kallikrein/GFR は 24hrCcr. が低下している症例では低下していた。

以上から尿中 kallikrein 排泄量は糸球体機能と同様に遠位および近位尿細管機能と相関し、そのうちでも遠位尿細管機能である腎濃縮能との相関が高い事がわかった。また、糸球体機能が正常で遠位尿細管機能だけが低下している、腎機能障害の早期の時期の症例においても、尿中 kallikrein 排泄量は低下を示しており、また腎機能障害が高度の症例では nephron あたりの kallikrein 排泄量は低下している事より、尿中 kallikrein 排泄量は腎の nephron の数に dependent でなく、濃縮能と同様にその nephron の specific な尿細管機能障害に dependent であると言える。

4) 遠位尿細管から集合管にかけての障害が主体をなす medullary sponge kidney では、尿中 kallikrein 排泄量は、正常対照および同じ GFR レベルの尿路閉塞性疾患に比較し低下が著しい。

5) 偏側水腎症の水腎側では GFR, 腎濃縮能と共に尿中 kallikrein 排泄量および kallikrein/GFR は著明に低下していた。

6) postobstructive diuresis を起こした 4 症例はいずれも BUN は 40mg/dl であり、urea による osmotic diuresis がその成因として考えられた。また尿中 kallikrein 排泄量は著明に低下しており、diuresis 時もほとんど増加せず、postobstructive diuresis に腎 kallikrein が関与している可能性は少ないと思われた。これに対し、尿中 prostaglandin は diuresis 時著明に増加しており、postobstructive diuresis の成因の一つとなっている可能性が高いと考えられる。

文 献

- 1) Barry, M.B. and Floyd, C.R.: The kidney, 2nd ed., p. 701, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1981.
- 2) Nustad, K. and Vadaje, K., Pierce, J.V.: Synthesis of kallikreins by rat kidney slices. Brit. J. Pharmacol., 53, 229-234, 1975.
- 3) Nustad, K., Ørstavik, T.B., Gautvik, K.M. and Pierce, J.V.: Granular kallikreins, Gen.Pharm.

- macol., 9, 1—9, 1978.
- 4) Scicli, A.G., Carretero, O.A., Hampton, A., Cortes, P. and Oza, N.B.: Site of kininogenase secretion in the dog nephron. *Am. J. Physiol.*, 230, 533—536, 1976.
 - 5) Carretero, O.A. and Scicli, A.G.: Renal kallikrein: Its localization and possible role in renal function. *Fed. Proc.*, 35, 194—198, 1976.
 - 6) Ørstavik, T.B., Nustad, K., Brandtzaeg, P. and Pierce, J.V.: Cellular origin of urinary kallikreins. *J. Histochem. Cystochem.*, 24, 1037—1039, 1976.
 - 7) Simson, J.A., Spicer, S.S., Chao, J., Grimm, L. and Margolius, H.S.: Kallikrein localization in rodent salivary glands and kidney with the immune-peroxidase bridge technique. *J. Histochem., Cystochem.*, 27, 1567—1576, 1979.
 - 8) Shimamoto, K., Chao, J. and Margolius, H.S.: The radioimmunoassay of human urinary kallikrein and comparisons with kallikrein activity measurements. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 51, 840—848, 1980.
 - 9) Shimamoto, K., Ura, N., Tanaka, S., Ogasawara, A., Nakao, T., Nakahashi, Y., Chao, J., Margolius, H.S. and Iimura, O.: Excretion of human urinary kallikrein quantity measured by a direct radioimmunoassay of human urinary kallikrein in patients with essential hypertension and secondary hypertensive diseases. *Jpn. Circul. J.*, 45, 1092—1097, 1981.
 - 10) Schachter, M.: Kallikreins (kininogenases): A group of serine proteases with bioregulatory actions. *Pharmacol. Rev.*, 31, 1—17, 1980.
 - 11) Hamburger, J., Richet, G., Crosnier, J., Funck-Brentano, J.L., Antoine, B., Ducrot, H., Mery, J. P. and Montera, H.: *Nephrology*, p. 1087, Saunders Co., Philadelphia, 1968.
 - 12) Levin, N.W., Rosenberg, B., Zwi, S. and Reid, F. P.: Medullary cystic disease of the kidney, with some observation on ammonium excretion. *Amer. J. Med.*, 30, 307—312, 1961.
 - 13) 宮下 厚: ヒト尿性カリクレインの研究. *日泌尿会誌*, 62, 507—518, 1971.
 - 14) 沼畑博雄: 腎疾患における尿 kallikrein について. *日腎誌*, 21, 203—217, 1979.
 - 15) 横山英二, 古屋聖児, 熊本悦明: 血清および尿中 β_2 -microglobulin の研究—特に近位尿管機能の index としての β_2 -microglobulin の排泄率について—. *日泌尿会誌*, 68, 323—336, 1977.
 - 16) Anslow, W.P. Jr. and Wesson, L.G.: Effect of sustained, graded urea diuresis on water and electrolyte excretion. *Am. J. Physiol.*, 180, 605—611, 1955.
 - 17) Maher, J.F., Schreiner, G.E. and Waters, T.J.: Osmotic diuresis due to retained urea after release of obstructive uropathy. *N. Engl. J. Med.*, 268, 1099—1104, 1963.
 - 18) Yager, W.E., Aynedjian, H.S. and Bank, N.: A micropuncture study of obstructive diuresis in the rat. *J. Clin. Invest.*, 51, 625—637, 1972.
 - 19) Harris, R.H. and Yarger, W.E.: The Pathogenesis of postobstructive diuresis: The role of circulating natriuretic and diuretic factors, including urea. *J. Clin. Invest.*, 56, 880—887, 1975.
 - 20) Willis, L.R., Ludens, J.H., Hook, J.B. and Williamson, H.E.: Mechanism of natriuretic action of bradykinin. *Am. J. Physiol.*, 217, 1—5, 1969.
 - 21) Stein, J.H., Congbalay, R.C., Karsh, D.L., Osgood, R.W. and Ferris, T.F.: The effect of bradykinin on proximal tubular sodium reabsorption in the dog: Evidence for functional nephron heterogeneity. *J. Clin. Invest.*, 51, 1709—1721, 1972.
 - 22) Marin-Gerz, M., Cotton, P. and Carretero, O.A.: Evidence for an involvement of kinins in regulation of sodium excretion. *Am. J. Physiol.*, 223, 794—796, 1972.
 - 23) Mills, I.H., Macfarlane, N.A.A., Ward, P.E. and Obika, L.F.O.: The renal kallikrein-kinin system and the regulation of salt and water excretion. *Fed. Proc.*, 35, 181—188, 1976.
 - 24) Adetuyibi, A. and Mills, I.H.: Relation between urinary kallikrein and renal function, hypertension and sodium and water in man. *Lancet*, 2, 203—207, 1972.
 - 25) Margolius, H.S., Horwitz, D., Geller, R.G., Alexander, R.W., Gill, J.R. Jr., Pisano, J.J. and Keiser, H.R.: Urinary kallikrein excretion in normal man: Relationships to sodium intake and sodium retaining steroids. *Circ. Res.*, 35, 812—819, 1977.
 - 26) Mimran, A., Baudin, G., Casellas, D. and Soulas, D.: Urinary kallikrein and changes in endogenous aldosterone in the rat. *Eur. J. Clin. Invest.*, 497—502, 1977.
 - 27) Lawton, W., O'Connor, G., Nelson, J. and Fitz, A.: Urinary kallikrein in postobstructive diuresis. *Invest. Urol.*, 17, 320—323, 1980.
 - 28) Bönner, G., Marine-Grez, M., Beck, D., Deeg, M. and Gross, F.: Changes in renal and urinary kallikrein activity by mannitol-induced osmotic diuresis. *Clin. Science*, 61, 47—51, 1981.

- 29) Johnston, H.H., Herzog, J.P. and Lauler, D.P.: Effect of PG-E₁ on renal hemodynamics, sodium, and water excretion. *Amm. J. Physiol.*, 213, 939—946, 1967.
- 30) Vander, A.J.: Direct effect of prostaglandins on renal function and renin release in anaesthetized dog. *Am. J. Physiol.*, 214, 218—221, 1968.
- 31) Mills, I.H. and Obika, L.F.O.: Increased urinary kallikrein excretion during prostaglandin E₁ infusion in anaesthetized dogs and its relation to natriuresis and diuresis. *J. Physiol.*, 273, 459—474, 1977.
- 32) 飯星元博, 山本敏広, 池上奎一: 泌尿器科領域における尿中 prostaglandin E の検討. *泌尿紀要*, 26, 1469—1476, 1980.
- 33) 池上奎一: 泌尿性器とプロスタグランディン. *日泌尿会誌*, 73, 1496—1507, 1982.
- 34) Terragno N.A., Lonigro, A.J., Malik, K.U. and McGiff, J.C.: The relationship of the renal vasodilator action of bradykinin to the release of a prostaglandin E-like substance. *Experientia*. 28, 437—439, 1972.

(1983年7月14日受付)