本態性高血圧症と腎 prostaglandin E の研究
特に Na バランス, renin-angiotensin-aldosterone
系ならびに腎 kallikrein-kinin 系との関連

東北大学医学部第二内科

阿部 圭志 [◇]	保嶋 実	千葉 知	佐藤 牧人
色川 伸夫	清野 正英	桜井 豊	斉藤敬太郎
日下 隆	今井 潤	伊藤 徹	立 漢長
春山 敏明	大塚 庸一	吉永 馨	

STUDIES ON RENAL PROSTAGLANDIN E IN ESSENTIAL HYPERTENSION :
RELATIONSHIPS AMONG URINARY PROSTAGLANDIN E, SODIUM
BALANCE, RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM
AND RENAL KALLIKREIN-KININ SYSTEM

Keishi ABE, MD, Minoru YASUJIMA, MD, Satoru CHIBA, MD, Makito SATO, MD,
Nobuo IROKAWA, MD, Masahide SEINO, MD, Yutaka SAKURAI, MD,
Keitaro SAITO, MD, Takashi KUSAKA, MD, Yutaka IMAI, MD,
Toru ITO, MD, Kancho RITSU, MD, Toshiaki HARUYAMA, MD,
Yoichi OTSUKA, MD and Kaoru YOSHINAGA, MD

The Second Department of Internal Medicine, Tohoku University, School of Medicine
(Director: Prof. Kaoru Yoshinaga, MD)

概要 尿prostaglandin Eのradioimmunoassay法を確立させ、これを用いて本態性高血圧症の病態生理と腎prostaglandin Eとの関係を研究した。本態性高血圧症では、尿中prostaglandin Eの排泄量が正常者のそれに比し明らかに減少していた。また、腎PGEの遊離刺激に対する反応性も本態性高血圧症では低下していた。尿中prostaglandin E排泄量と尿中Na排泄量との間には、正常者でも本態性高血圧症でも有意の相関関係がみられた。尿中PGE排泄量は、furosemideやspironolactone投与時には増加したが、減塩食摂取時やangiotensin II阻害薬投与時には減少した。各刺激負荷後の尿中PGE排泄量の変化は、血漿renin活性や血漿aldosterone濃度の変化とは無関係であり、尿中Na排泄量の変化と密接に関係したことから、腎PGEの産生調節には生体のNaバランスが密接に関与していると同時に、腎PGEが腎のNa排泄を調節しているのではないかと考えられた。一方、renin-angiotensin-aldosterone系は腎PGEの産生を調節しているとは考え難かつた。PG合成阻害薬は、血漿renin活性と血漿aldosterone濃度を低下させ、腎PGがrenin分泌やaldosterone産生を調節していると考えられた。腎PGE産生能と腎kallikrein産生能は、furosemide投与時とindomethacin投与時には共に同じように変動したが、減塩食摂取時やangiotensin II阻害薬投与時やspironolactone投与時には、両者の間に解離がみられ、両者の間の関連の消失することのあることがわかつた。

〔昭和53年 6 月27日受稿〕

I. 緒 言

生体の血圧調節には、昇圧系物質と減圧系物質とが絡み合つて関与していると考えられる。したがつて高血圧の成因や病態生理の研究には、昇圧系物質と同時に減圧系物質の検索が必要である。最近、生体の代表的減圧物質の一つであるprostaglandin (PG)が、高血圧の成因や病態生理に関与しているのではないかと考えられ研究されている^{1)~3)}。特に腎で産生されるPGEは腎性減圧物質の一つであり、動物実験ではrenin-angiotensin (RAと略)系と密接に関係していることも明らかにされている⁴⁾。また、最近では腎PGEが同じ血管拡張物質であるkallikrein-kinin (KK)系と連動していることを示す成績も報告されている⁵⁾。筆者らは尿PGEのradioimmunoassayを開発し、本態性高血圧症の尿PGEを検索し、生体のNaバランスやrenin-angiotensin-aldosterone (RAA)系や尿KK系との関係について検討を加えたので報告する。

II. 対象ならびに方法

1. 対象

対象は正常対照者84例と本態性高血圧症55例である。正常対照者は人間ドッグで明らかな異常所見を認めなかつたもので、男性が61例に対し、女性が23例で、年齢は 40.0 ± 1.6 才であつた。一方、本態性高血圧症は男性が35例に対し、女性が20例で年齢は 37.1 ± 1.8 才であつた。高血圧患者で降圧薬を服用していたものでは、2週間以上の休薬を行なつたのち検索した。

全例が入院し、常食摂取下に24時間冷蓄尿を行なつた。さらにその翌朝空腹安静臥床時に採血し、血漿を分離したのち尿と共に -20°C に保存した。一部の症例ではrenin分泌刺激として減塩食摂取、furosemide (1mg/kg) 静注と立位2時間、renin-angiotensin-aldosterone系の作用を抑制するためにangiotensin II ($100 \sim 600\text{ng/kg/min}$ の速度で静脈内点滴注入)の投与、抗aldosterone薬であるspironolactone (100mg/dを7日間)の投与、PG合成阻害薬であるindomethacin (150mg/dを3

日間)を投与し、尿PGEを検索した。同時に尿中kallikrein排泄量、血漿renin活性 (PRA)、血漿aldosterone濃度 (PAC) を測定し、腎PGEと腎KK系並びにRAA系との関係を検索した。

2. 方法

尿PGEの測定法

冷蓄尿の一部3~5mlを凍結乾燥し、これを磷酸緩衝液 (0.05M, pH 7.4) 1.0mlに溶解した。さらに、1N KOH 1mlを加え、室温に1時間放置し、PGEをPGBに変換した。次いで1NHClでpH 3~4に調節し、酢酸エチルで抽出した。さらに、有機層を減圧乾固したのち、珪酸カラムクロマトグラフィーを用いてPGBを分離した。珪酸カラムからのPGBの分離には、ベンゼンと酢酸エチル (60:40) の混合液を用いた。さらに溶出されたPGB分画を乾固したのち、PGB抗血清 (Clinical Assay社)を用いてradioimmunoassayで測定した。尿にPGE 1~3ngを加えて調べた本法の回収率は $54.8 \pm 0.7\%$ であつたので、測定値をこの率で補正した。

尿kallikreinの測定法

Carreteroらの方法⁶⁾を改良した筆者らの方法⁷⁾を用いた。尿0.1mlとウシ血清低分子kininogen 5 μg とをEDTA (30mM) と8-hydroxyquinoline (3mM) を含んだ磷酸緩衝液 (0.1M, pH 8.4) で容量を0.4mlに調整し、 37°C で20分間incubateしたのち、冷水1mlを加え、さらに 80°C で15分間加熱して反応を中止したのち、0.1mlを用い産生されたkininを抗kallidin血清を用いてradioimmunoassayすることにより測定した。

血漿renin活性の測定法

Haber法を改良した筆者らの方法⁸⁾を用いた。血漿1mlをpH 5.5に調整したのちEDTAとDFPを加え、 37°C で6時間incubateしたのち生食水を加えて10mlとし、 100°C で15分間加熱したのち遠心分離して除蛋白し、上清0.05mlを用い産生されたangiotensin Iをradioimmunoassayすることにより測定した。

血漿aldosterone濃度の測定法

CIS社のaldosterone radioimmunoassay kitを用いて測定した。

III. 結 果

1. 本態性高血圧症における尿PGE排泄量

正常対照者84例と本態性高血圧症55例で尿中PGE排泄量、尿中Na排泄量、PRA、PACを測定した。正常者の尿中Na排泄量は 281 ± 11 mEq/日、尿中PGE排泄量 737 ± 32 ng/日、PRA 8.9 ± 0.9 ng/ml、PAC 6.2 ± 0.5 ng/dl に対し、本態性高血圧症では尿中Na排泄量 217 ± 14 mEq/日、尿中PGE排泄量 394 ± 29 ng/日、PRA 14.2 ± 2.5 ng/ml、PAC 6.7 ± 1.0 ng/dlであつた。正常対照者では本態性高血圧症に比し尿中Na排泄量が多く、PRAが低値を示した。尿中PGE排泄量は正常者に比し本態性高血圧症では有意に低値を示した ($p < 0.001$)。

図1と2は正常対照者と本態性高血圧症患者で、尿中PGE排泄量と尿中Na排泄量との関係をみたものである。正常対照者でも本態性高血圧症でも尿中PGEとNa排泄量の間に有意の正の相関関係がみられた。この成績から尿中PGE排泄量を判定するためには、尿中Na排泄量で補正しなければならない。

図3は本態高血圧症55例の尿中Na排泄量と同じ範囲にある正常者32例を対照として、両群の尿中PGE排泄量、PRA並びにPACについて比較した成績である。尿中Na排泄量は正常者32例では 205 ± 5.5 mEq/日と本態性高血圧症と同じ値を示したが、尿中PGE排泄量は正常者で 644 ± 36 ng/日と有

図1. 正常者における尿中Na排泄量と尿中PGE排泄量との関係

図2. 本態性高血圧患者における尿中Na排泄量と尿中PGE排泄量との関係

図3. 正常者と本態性高血圧症における尿中Na排泄量、尿中PGE排泄量、尿中kallikrein排泄量、血漿renin活性と血漿aldosterone濃度

意に高値を示した ($p < 0.01$)。すなわち、尿中Na排泄量で規定した尿中PGE排泄量は、正常者に比し本態性高血圧症で有意に減少していた。

2. 減塩食摂取時の尿中PGE排泄量

本態性高血圧症15例(男性11例、女性4例)に食塩12g食を1週間以上、さらに6g食を3日間、続いて2g食を3日間投与し、各期間の最終日に尿中Na排泄量、尿中PGE排泄量、PRA、尿中

aldosterone排泄量を測定した。平均血圧は減塩操作で 116.8 ± 5.2 mmHgから 107.2 ± 4.0 mmHgに低下したが、有意の変化ではなかつた。PRAは減塩操作で 24.0 ± 5.8 ng/mlから 58.0 ± 8.6 ng/ml ($p < 0.01$)に有意に上昇した。尿中aldosterone排泄量は 2.1 ± 0.4 μ g/日から 5.8 ± 1.2 μ g/日 ($p < 0.02$)に有意に増加した。一方、尿中PGE排泄量は 529 ± 36 ng/日から 305 ± 33 ng/日 ($p < 0.001$)に有意に減少した。すなわち、減塩操作でRAA系は作動されたが、尿中PGE排泄量は減少し、両者の間には解離がみられた。尿中kallikrein排泄量は減塩操作で増加する。したがって、この条件下では尿中PGEと尿中kallikreinの間にも解離がみられた。

3. 尿中PGE排泄に及ぼすfurosemide立位刺激の効果

正常者19例と本態性高血圧症16例に空腹時に1時間の安静臥床をさせたのちfurosemide 1 mg/kgを静注し、2時間の立位負荷を加えた。この刺激の前後で採尿ならびに採血を行ない、尿中Na排泄量、尿中PGE排泄量、PRA、PACを測定した。正常者では尿中Na排泄量は 10.4 ± 0.8 mEq/hから 45.4 ± 4.2 mEq/h ($p < 0.001$)へ、PRAは 11.4 ± 2.8 ng/mlから 45.4 ± 4.2 ng/ml ($p < 0.001$)へ、PACは 4.6 ± 0.5 ng/dlから 18.2 ± 2.6 ng/dl ($p < 0.001$)へ、尿中PGE排泄量は 29.4 ± 4.2 ng/hから 43.2 ± 4.2 ng/h ($p < 0.05$)へ増加した。一方、本態性高血圧症では尿中Na排泄量は、 11.1 ± 1.0 mEq/hから 43.4 ± 3.8 mEq/h ($p < 0.001$)へ、PRAは 9.3 ± 1.7 ng/mlから 43.0 ± 9.2 ng/ml ($p < 0.001$)へ、PACは 8.1 ± 1.6 ng/dlから 14.7 ± 3.1 ng/dl ($p < 0.05$)へ、尿中PGE排泄量は 11.9 ± 2.8 ng/hから 26.9 ± 8.6 ng/h ($n \cdot s$)へ増加した。

Furosemide静注と立位負荷後には、尿中Na排泄量の増加と共に尿中PGE排泄量、PRA、PACの増加がみられた。RAA系は正常者と本態性高血圧症で同程度に亢進したが、尿中PGE排泄量の増加の程度は正常者に比し本態性高血圧症では弱かつた。すでに筆者らは、furosemide静注後には尿中

kallikrein排泄量が増加することを明らかにしているが、この条件下では腎PGEと腎kallikreinの間に密接な関係がみられた。

4. 尿中PGE排泄に及ぼすangiotensin II阻害薬の効果

本態性高血圧症10例にangiotensin II阻害薬である1-sar-8-ile-angiotensin IIを点滴注入し、その前後で血圧、PRA、PAC、尿中Na排泄量、尿中PGE排泄量、尿中kallikrein排泄量を測定した(図4)。食塩12g食摂取時には1-sar-8-ile-angiotensin IIのagonistic actionがあらわれ、平均血圧は 115 ± 5 mmHgから 130 ± 5 mmHg ($p < 0.05$)まで上昇した。PRAは 28.6 ± 8.6 ng/mlから 15.6 ± 5.5 ng/ml ($n \cdot s$)まで減少したが、PACは 6.4 ± 0.8 ng/dlから 11.4 ± 2.1 ng/dl ($p < 0.05$)まで上昇した。一方、尿中Na排泄量と尿中PGE排泄量はそれぞれ 188 ± 31 μ Eq/minから 138 ± 22 μ Eq/min、 0.37 ± 0.05 ng/minから 0.26 ± 0.04 ng/min ($n \cdot s$)へ減少

図4. 本態性高血圧症患者にangiotensin II阻害薬投与時の血圧、尿中Na排泄量、血漿renin活性、血漿aldosterone濃度、尿中PGE排泄量と尿中kallikrein排泄量の変化

した。これに対し尿中kallikrein排泄量は $18.8 \pm 5\text{ng}/20\text{min}/\text{min}$ から $27.8 \pm 5.8\text{ng}/20\text{min}/\text{min}$ ($n \cdot s$)へ増加した。

食塩2g食を3日間摂取させたのち1-sar-8-ile-angiotensin IIを投与した成績では、血圧は $106 \pm 5\text{mmHg}$ から $101 \pm 3\text{mmHg}$ ($n \cdot s$)に下降した。PRAは $63.2 \pm 11.6\text{ng}/\text{ml}$ から $58.4 \pm 13.3\text{ng}/\text{ml}$ と変動を示さなかつたが、PACは $16.2 \pm 3.5\text{ng}/\text{dl}$ から $23.0 \pm 3.3\text{ng}/\text{dl}$ と増加傾向を示した。尿中PGE排泄量は、 $0.25 \pm 0.05\text{ng}/\text{min}$ から $0.24 \pm 0.04\text{ng}/\text{min}$ と変動を示さなかつたが、尿中kallikrein排泄量は $38.8 \pm 4.8\text{ng}/20\text{min}/\text{min}$ から $29.8 \pm 4.5\text{ng}/20\text{min}/\text{min}$ と減少傾向を示した。すなわち本薬のagonistic actionがあらわれる条件下ではPACと尿中kallikrein排泄量が増加するのに対して、尿中PGEとNa排泄量は減少した。一方、本薬のantagonistic actionがあらわれる条件下では、尿中PGE排泄量は不変で、尿中kallikrein排泄量は減少した。1-sar-8-ile-angiotensin IIは腎PGEと腎K・K系との間に解離をおこさせた。

5. 原発性アルドステロン症における尿中PGEとkallikrein排泄量

原発性アルドステロン症では尿中kallikrein排泄量が増加している。本症10例の尿中kallikrein排泄量は $80.8 \pm 10.0\mu\text{g}/20\text{min}/\text{日}$ で、正常者に比し有意に増加していた。一方、本症8例の17検体で尿中PGE排泄量を測定した成績では、 $369 \pm 44\text{ng}/\text{日}$ で正常者に比し有意に減少していた ($p < 0.001$)。すなわち、原発性アルドステロン症では腎PGEと腎kallikrein産生能の間に解離がみられた。

6. 尿中PGE排泄に及ぼす抗aldosterone薬の効果

本態性高血圧症3例に抗aldosterone薬であるspironolactone 100mgを7日間投与し、尿中Na排泄量、尿中kallikrein排泄量、尿中PGE排泄量を測定した。尿中kallikrein排泄量はspironolactone投与後に減少したのに対して、尿中PGE排泄量と尿中Na排泄量は本薬投与直後に増加し、その後対照

時の値にもどつた。抗aldosterone薬投与後には腎PGEと腎kallikreinの産生能の間に解離がみられた。

7. RAA系に及ぼすPG synthetase阻害薬の効果

本態性高血圧症7例と腎血管性高血圧症2例に12gの正塩食を1週間摂取させたのち、減塩食(5g)とfurosemide(80mg/日)の経口投与を3日間行ない、renin分泌を亢進させた。さらに、PG synthetase阻害薬のindomethacin 150mg/日の経口投与を併用した。PRAの変化を図5に、PACの変化を図6に示した。減塩操作でPRAとPACは有意に上昇したが、indomethacin併用後には両者共に有意に減少した。正塩食摂取時とindomethacin服用後のPRA並びにPACの値には、差異を認めなかつた。一方、尿中PGE排泄量は、対照者 $301 \pm 62\text{ng}/\text{日}$ から減塩操作時には $330 \pm 59\text{ng}/\text{日}$ ($n \cdot s$)になつたが、indomethacin併用時には $169 \pm 32\text{ng}/\text{日}$ ($p < 0.05$)に有意に減少した。尿中

図5. 血漿renin活性に及ぼすindomethacinの効果

図6. 血漿aldosterone濃度に及ぼすindomethacinの効果

kallikrein排泄量は、対照者 $22.3 \pm 8.6 \mu\text{g}/\text{min}/\text{日}$ から減塩操作時に $37.1 \pm 16.7 \mu\text{g}/20\text{min}/\text{日}$ に、さらにindomethacin併用時に $24.6 \pm 8.6 \mu\text{g}/20\text{min}/\text{日}$ になつたが、いずれも有意の変動ではなかつた。尿中Na排泄量は、対照者 $183 \pm 22\text{mEq}/\text{日}$ から減塩操作で $78 \pm 11\text{mEq}/\text{日}$ ($p < 0.001$) に有意に減少したが、indomethacin併用時には $61 \pm 12\text{mEq}/\text{日}$ で有意の変化を示さなかつた。すなわちPG産生を阻害することによりRAA系は抑制され、尿PGE排泄量は減少し、尿kallikrein排泄量は減少傾向を示した。

IV. 考 察

PGは生体内の臓器で広く必須脂肪酸を基質としてPG synthetaseによつて生成される。特に腎髄質は生体の各臓器の中で精囊膜に次いでPG synthetaseの多い部位であることが知られている。

腎PGは発見者のLeeら⁹⁾によりPGA₂と報告されていたが、その後Strongら¹⁰⁾によりPGEが酸処理で容易にPGAに変換することから、腎のnatural PGはPGEであるとされた。腎のPGが、PGAかPGEかについては、これまで多くの研究者により論争されてきたが、1975年Ånggårdら¹¹⁾がmass spectrometerを用いて、腎髄質PGがPGE₂とPGF_{2α}であり、PGA₂は検出されなかつたという成績を報告し、この論争に決着をつけた。それまでは、腎の内因性PGの動態を知るためにPGA₂の測定が一部の研究者によつて試みられていたが、最近ではPGA₂の測定成績はみられなくなつていく。

筆者らは高血圧の病態生理にPGが関与するかどうかを明らかにする目的で、最初血漿PGEの測定を試みた¹²⁾。しかし、血漿を -20°C に保存しておいている間にPGE濃度が増加することがわかつた。7例の本態性高血圧患者では3～6カ月の保存期間中に、血漿PGE₁濃度は $1.38 \pm 0.19\text{ng}/\text{ml}$ から $10.27 \pm 2.23\text{ng}/\text{ml}$ に増加した。また血漿の保存中のPGE濃度の増加の程度には疾患差や個体差があることも明らかであり、血漿PGE濃度の測定成績の判定は大変困難であつた。

1975年Frölichら¹³⁾は尿にPGEが排泄されるこ

とと、尿のPGEが腎由来であることを示す成績を報告した。したがつて、尿PGE排泄量は腎PGE産生能を反映することになる。そこで筆者らも尿中PGEの測定を行なうため測定法を検討した。尿中のPGEを有機溶媒に抽出する場合には、酸性pHが必要であるが、この酸性pHでの抽出過程でPGEがPGAに変換する。筆者らはこの人工的な変換を防ぐため、抽出操作の前にアルカリ処理でPGEをPGBに変換し、その後酸性pHで抽出する方法を用いた。この改良法では、抽出過程でのPGEからPGAの変換は全くないので、その後の珪酸カラムクロマトグラフィーで分離されたPGB分画中に全てのPGEが含まれる。尿を -20°C で保存しておけば、3カ月に亘りPGE濃度には変化を認めなかつた。尿PGEは大変安定で、腎PGEの研究に尿PGE排泄量を測定することは適切であると考えられる。

腎の内因性PGの役割については、これまで合成PGEやPGE₂を用いて研究がなされてきた。合成PGEを動物の腎動脈に注入すると著明な利尿やNa利尿と同時に腎血流量が増加することから¹⁴⁾、腎PGEは腎の血行動態を介して水・Naの排泄調節に関与していると考えられる。一方、Tobianら¹⁵⁾はラットに食塩を负荷したのち腎髄質PGE₂を測定したところ、減少したと報告している。そして、腎PGE₂が腎でのNa排泄の調節因子であるならば、食塩负荷で腎よりのNaの排泄が増大するような場合には腎PGE₂の産生が亢進しなければならず、それにもかかわらず食塩负荷後に腎PGE₂が減少したことから腎PGE₂はNa利尿に関与することは考え難く、むしろNa保持に関与しているのではないかとの考察をしている。これに対し、最近Kokkoら¹⁶⁾はウサギ腎の集合管を用いた実験で、PGE₂が直接尿細管に作用してNaの再吸収を抑制することにより、Na排泄を促進させる作用のあることを明らかにしている。筆者らの成績では、正常者でも本態性高血圧症でも尿中PGE排泄量と尿中Na排泄量との間に明らかな正の相関がみられた¹⁷⁾。この成績は腎PGEがNaの排泄促進因

子として関与しているとするKokkoらの成績を支持する。

腎PGとRA系との間に密接な関係のあることが知られている。angiotensin IIをイヌの腎動脈に注入すると、腎血流量が減少すると同時に腎のPGE産生が増大して腎静脈血PGE濃度が上昇し、減少した腎血流量は前値に回復したのに対し、予めindomethacinを投与していたイヌではangiotensin IIを投与しても腎PGEの産生能は増加せず、腎血流量は減少したままであったという¹⁸⁾。この成績はRA系が腎PGEの産生を促進することにより、腎血流量の減少を防御していることを示すものである。しかし筆者らの成績では、減塩食摂取時にRA系は作動されたが、尿中PGE排泄量は増加せず、むしろ減少した。また、1-sar-8-ile-angiotensin IIのagonistic actionがあらわれた際には、尿中PGE排泄量は減少傾向を示した¹⁹⁾。この成績から高血圧患者ではRA系が腎PGEの産生を調節しているとは考え難かつた。一方、PG synthetase阻害薬であるindomethacinは、減塩食とfurosemideによるrenin分泌の亢進やaldosteroneの増加を抑制したが、この成績は腎PGEがrenin分泌やaldosteroneの産生を調節していることを示唆している。

Furosemide投与時に、尿中PGE排泄量が増加したが、次の理由からPGEの増加がfurosemideによるRAA系の亢進によつて生じたものとは考え難い。既に筆者ら²⁰⁾は、furosemide投与時にPGF_{2α}の尿中主要代謝産物が減少することを明らかにしている。furosemide投与後に尿中PGE排泄量が増加するにもかかわらず、PGF_{2α}の代謝物が減少したことは、本薬がむしろ腎のPGの代謝を阻害したために腎PGのhalf-lifeが長くなり、その結果PGEの尿中排泄量が増加したためで、furosemideにより作動されたRAAによるものとは考え難い。1974年Paulsrudらは、ヒトの胎盤の15hydroxy-PG-dehydrogenaseがfurosemideにより阻害されるin vitroでの実験成績を報告している。この酵素はPG代謝酵素の中で最も強力なもので、furosemideによる15hydroxy-PG-dehydrogenaseの阻害が尿中PGEを

増加させPGF_{2α}の代謝物を減少させたと考えられる。最近Weberらは、furosemideがPGの前駆物質であるアラキドン酸を増加させる成績を報告している。furosemideが直接PGの産生を増強させることも考えられるが、furosemide投与時のPGF_{2α}産生能やPGE代謝物の排泄量に関する検索がなされなければ、furosemideの腎PG系に及ぼす作用の解明は不可能である。しかし、本研究からもfurosemideが腎PGの産生と代謝系に複雑な影響を及ぼすことは明らかである。

腎PGEと腎KK系についても密接な関係のあることが報告されている。McGiffら⁹⁾は、イヌ腎動脈にbradykininを注入すると腎PGEの産生と腎血流量が増加するのに対して、予めindomethacinを投与しPGの産生を阻害しておくでbradykininを腎動脈に注入しても、腎PGの産生増加がみられなくなり、腎血流量も増加しなくなることから腎KK系の生理作用は腎PGEを介してあらわれるという仮説を提唱した。kininがPG産生を促進する機序として、これがphospholipaseを活性化させphospholipidより、PGの前駆物質であるアラキドン酸を遊離させることが考えられている。しかし、筆者らの研究では、furosemide投与時には腎PGEと腎kallikrein産生能が共に増加し、indomethacin投与時には共に減少したが、減塩食摂取時やangiotensin II阻害薬投与時（常食摂取時）や、spironolactone投与時には腎kallikrein産生能と腎PGE産生能の間には解離がみられた。この成績は、腎KK系と腎PGEとの間の一連の関係が異なつた条件下では成立しなくなることを示している。

本研究の一連の成績から、腎KK系はRAA系と密接に関係しているのに対して、腎PGEは尿のNa排泄量と密接に関係していることが判明した。以上の成績から腎KK系はRAA系と相互関係を保ちながら、血圧調節に関与するのに対して、腎PGEはNaの排泄を調節することにより血圧調節に関与していると考えられる。

このような作用のある腎PGEや腎KK系産生の

基礎値が正常者に比し、本態性高血圧症で低下しており、また産生刺激を加えた際の腎PGEとkallikrein遊離の反応性が正常者に比し、本態性高血圧症で低下していたことは、本症で腎性減圧系の機能低下があることを示すもので、本症の成因に関する腎性減圧系の関与が示唆された。

V. 結 論

尿PGEの測定法を開発し、本態性高血圧症でPGEの尿中排泄量を測定し、正常者のそれと比較した。またRAA系や腎KK系との関係を調べた。

1) 本態性高血圧症では尿中PGE排泄量が正常者のそれに比し低下しており、腎PGE産生能が低下していると考えられた。

2) 尿中PGE排泄量は尿中Na排泄量と有意の相関を示し、種々の刺激時にも両者の変化には密接な関係がみられたことから、腎PGEは、Na排泄調節因子の一つと考えられた。

3) 種々の刺激負荷時に腎kallikrein産生能はrenin-angiotensin-aldosterone系と密接に関係し、この系が腎kallikrein産生の調節因子の一つであると考えられたのに対し、腎PGEとこの系の間には密接な関係がみられず、renin-angiotensin-aldosterone系が腎PGE産生の主な調節因子であるとは考えられなかった。一方、PG合成阻害薬の投与後に血漿renin活性と血漿aldosterone濃度が低下したことから、腎PGがrenin分泌やaldosteroneの産生を調節していると考えられた。

4) 減塩食摂取時とangiotensin II阻害薬投与時とspironolactone投与時には、尿中PGE排泄量と尿中kallikrein排泄量の間に解離がみられ、腎kallikrein-kinin系と腎PGEとの関連の消失する場合のあることがわかった。

本研究は文部省特定研究（課題番号157229, 110810, 257244）、厚生省特定疾患調査研究（若年性高血圧症調査研究班、系統的血管病変に関する調査研究班、大動脈炎症候群調査研究班）の科学研究費の補助を受けた。

文 献

- 1) Papanicolaou N, et al: Direct relationship between urinary prostaglandin E and sodium

excretion in essential hypertensive patients. *Experientia* 32: 1280, 1976.

- 2) Abe K, et al: Effect of furosemide on urinary excretion of prostaglandin E in normal volunteers and patients with essential hypertension. *Prostaglandins* 14: 513, 1977.
- 3) Tan S Y, et al: Impaired renal production of prostaglandin E₂: A newly identified lesion in human essential hypertension. *Prostaglandins* 15: 139, 1978.
- 4) McGiff J C, et al: Release of a prostaglandin-like substance into renal venous blood in response to angiotensin II. *Circ Res* 26 (Suppl I): 121, 1970.
- 5) McGiff J C, et al: Modulation and mediation of the action of the renal kallikrein-kinin system by prostaglandins. *Fed Proc* 35: 175, 1976.
- 6) Carretero O A, et al: Measurement of urinary kallikrein activity by kinin radioimmunoassay. *Bioch Pharmacol* 25: 2265, 1976.
- 7) Abe K, et al: Studies on urinary kallikrein and kinin system in essential hypertension. *Kininogenase, Kallikrein 4* edited by Haberland, GL, Rohen, JW and Suzuki, T, FK Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 1978, p 351.
- 8) 阿部圭志, 他: Angiotensin I の radioimmunoassay による血漿 renin 活性の測定法: Haberland の改良法. *Jap Circ J* 36: 697, 1972.
- 9) Lee J B, et al: Renomedullary vasodepressor substance, medullin: Isolation, chemical characterization and physiological properties. *Circ Res* 17: 57, 1965.
- 10) Strong C G, et al: Renal depressor lipid. *Mayo Clin Proc* 41: 433, 1966.
- 11) Larsson C, et al: Mass spectrometric determination of prostaglandins in regions of the rabbit kidney. *Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research*, edited by Samuelson B, et al, Raven Press-New York, 1975, p 953.
- 12) Abe K, et al: An evaluation of plasma and renal prostaglandins in hypertension. *ibid*, p 599.
- 13) Frolich J C, et al: Urinary prostaglandins. *J Clin Invest* 55: 763, 1975.
- 14) Johnston HH, et al: Effect of prostaglandin E₁ on renal hemodynamics, sodium and water excretion. *Amer J Physiol* 213: 939, 1967.
- 15) Tobian L, et al: Intrarenal prostaglandin levels during normal and high sodium intake. *Circ Res* 34 (Suppl I): 83, 1974.

-
- 16) Stokes J B, et al: Inhibition of sodium transport by prostaglandin E_2 across the isolated perfused rabbit collecting tubule. *J Clin Invest* 59: 1099, 1977.
 - 17) Yasujima M, et al: Urinary prostaglandin and sodium metabolism in patients with essential hypertension. *Tohoku J exp Med* 124: 277, 1978.
 - 18) Satoh S, et al: Influence of the renin-angiotensin system on the effect of prostaglandin synthesis inhibitors in the renal vasculature. *Circ Res* 36 (Suppl I): 89, 1975.
 - 19) Yasujima M, et al: Effects of 1-Sar-8-Ile-angiotensin II on urinary prostaglandin excretion in patients with essential hypertension. *Tohoku J exp Med* 123: 271, 1977.
 - 20) Abe K, et al: Metabolism of PG in man: effect of furosemide on the excretion of the main metabolite of $PGF_{2\alpha}$. *Prostaglandins* 12: 843, 1976.
-