

# The Influence of 1-iodo-3-aminomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphth ol(AI-122) on Renal Function

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/7828">http://hdl.handle.net/2297/7828</a>

正 誤 表

金沢大学十全医学会雑誌 第94巻 第5号 898-907 (1985)

*Clostridium sordellii* の腸管毒性およびその細胞  
障害性毒素との関係について

金沢大学医学部微生物学講座 (主任: 西田尚紀教授)

山 川 清 孝

(昭和60年9月18日受付)

誤	正
p. 901 Fig. 2. 写真にA, Bの記載なし	左写真 A, 右写真 B

金沢大学十全医学会雑誌 第94巻 第5号 951-962 (1985)

1-iodo-3-aminomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol  
(AI-122) の腎機能におよぼす影響

金沢大学医学部内科学第一講座 (主任: 服部 信教授)

原 博 元

(昭和60年10月15日受付)

誤	正
p. 954 右段19行目 tosan, P <sub>p</sub> ), ……………尿細管 (近位尿	tosan, P <sub>p</sub> ), ……………尿細管 ((近位尿
p. 957 右段10行目 2.0 ± 0.4 μEg/min·gKW と……………	2.0 ± 0.4 μEq/min·gKW と……………
p. 960 右段18行目 効東は, インドメサシンにより……………	効果は, インドメサシンにより……………

# 1-iodo-3-aminomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol (AI-122) の腎機能におよぼす影響

金沢大学医学部内科学第一講座 (主任: 服部 信教授)

原 博 元

(昭和60年10月15日受付)

プロスタグランディン系の合成を促進する薬剤, 1-iodo-3-aminomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol (AI-122) の腎機能におよぼす影響を麻酔した雄性 Sprague-Dawley 系ラットについて検討した。AI-122 0.3 mg/kgBW/hr の持続注入により, 著明な Na 利尿, 軽度の K 利尿がみられたが, 腎血行動態の変化はなかった。Na, K, 水の尿中排泄量はそれぞれ 0.06 から 2.0  $\mu$ Eq/min $\cdot$ gKW, 0.83 から 1.9  $\mu$ Eq/min $\cdot$ gKW, 3.5 から 18.1  $\mu$ l/min $\cdot$ gKW と増加した。0.3 mg/kgBW の初回投与を加えると, 腎血流, 糸球体濾過はそれぞれ 56%, 50% 増加し, 投与 10 分以内に少量持続投与時よりさらに大なる利尿効果が得られた。インドメサシン投与 (5 mg/kgBW + 5 mg/kgBW/hr, i.V.) により AI-122 の利尿効果は抑制されることから, 本剤はプロスタグランディン系を介して作用するものと考えられた。一方, 腎血行動態の変化はインドメサシンにより影響を受けなかった。Micropuncture 実験では, 利尿による体液量の減少を嚴重に補正しておく, Na の再吸収率は近位尿細管では不変で, Henle 係蹄, 遠位尿細管以降ではそれぞれ 86 から 76%, 98 から 83% と低下した。体液量の変化を補正しない場合にも, Henle 係蹄, 遠位尿細管以降では Na の再吸収は同様に低下したが, 近位尿細管ではむしろ上昇する傾向を示した。遠位尿細管以降では, 水の再吸収は減少し, K の分泌は増加した。これらの成績より, AI-122 は Henle 係蹄以降の尿細管で Na, 水の再吸収を阻害することが明らかである。K 排泄は Na 利尿に伴う二次的なものと考えられ, その程度は Na 排泄に比し小であった。AI-122 を充分量投与すると, 腎血管の拡張により, 腎血流, 糸球体濾過は増加し, さらに著明な Na 利尿がみられた。本剤による Na 利尿効果はインドメサシンにより抑制されるので, 本剤の尿細管作用にプロスタグランディンが関与していることが示唆される。

**Key words** 1-iodo-3-aminomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol, diuretic, micropuncture, prostaglandin, indomethacin, tubular transport, renal hemodynamics.

1-iodo-3-aminomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol (AI-122) は, 図 1 の構造式を有する分子量 384 の薬剤である。AI-122 は *in vitro* でアラキドン酸カスケードのプロスタグランディン (prostaglandin, PG)  $G_2$  から  $PGH_2$  への変換を著明に促進し, PG 系の合成に働くことが報告されている<sup>1)</sup>。PG の腎に対する作用については,  $PGE_1$  の腎動脈内投与による腎血流, 尿量, 尿中 Na 排泄の増加<sup>2)-6)</sup>,  $PGI_2$  の腎血管拡張作用<sup>7)</sup>,

$PGA_1$  による腎血流, 尿中 Na 排泄の増加<sup>4)</sup>の報告がなされている。したがって PG 系の合成を促進する AI-122 は腎血流量を増加させ, かつ Na 利尿に働くことが予想される。本研究では AI-122 の腎血行動態および水, 電解質排泄におよぼす影響について腎クリアランス法を用いて検討した。また本剤の腎に対する作用が PG 系を介するものであるか否かを明らかにするため, インドメサシンによりあらかじめ PG 系を抑制し

Abbreviations: BW, body weight; KW, kidney weight; UV, urine volume;  $U_{Na}V$ , urinary excretion of sodium;  $U_KV$ , urinary excretion of potassium;  $FE_{Na}$ , fractional excretion of sodium;  $FE_K$ , fractional excretion of potassium; MBP, mean blood pressure; RVR, renal

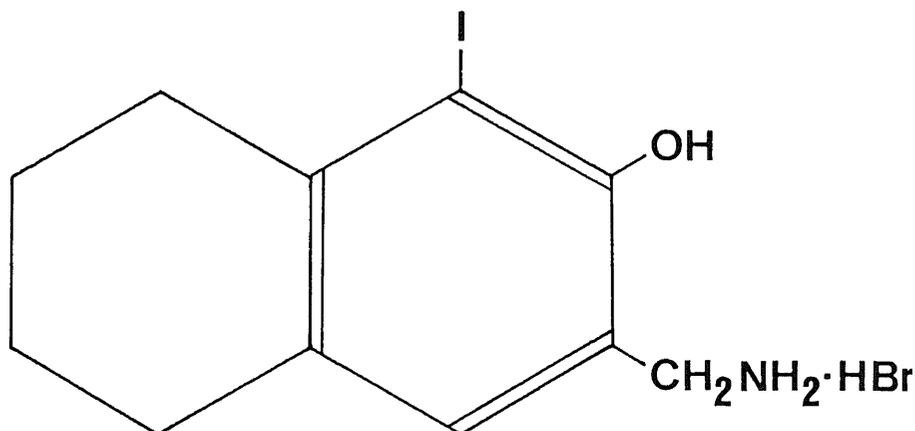


Fig. 1. Formula of AI-122.

た条件下における、本剤の腎機能に与える影響について検討した。さらに本剤がネフロンのかかる部位に作用するかを、micropuncture法により検討した。

#### 材料および方法

##### I. 腎クリアランス実験

Charles-River社製標準飼料 (Na 0.10 mEq/g, K 0.24 mEq/g を含む) にて飼育した雄性 Sprague-Dawley系ラットを用いた。イナクチン (Promonta, Hamburg) 110 mg/kg 体重 (body weight, BW) の腹腔内投与によりラットを麻酔した。麻酔直後より自動温度調節器付き手術台にラットを固定し、直腸温を 37.5°C に保った。気管切開後 10% のポリフラクトサン (Inutest, Laevosan, Linz) 加生理的食塩水を、右外頸静脈より 0.75 ml/100 gBW/hr の一定速度で注入した。右大腿動脈にポリエチレン・カテーテル (PE-50, Clay Adams, USA) を挿入し、血圧測定と採血に用いた。血圧は電気血圧計 (MP-4, 日本光電) により測定した。左側腹部切開にて左腎を露出し、プラスチック製腎カップ内に小綿球を用いて固定した。左尿管には、尿管側のみ部分的に細く引きのばしたポリエチレン・カテーテル (PE-50) を挿入し、採尿用とした。また左腎静脈にはポリエチレン・チューブに接続した 25 G 針を刺入し、腎静脈採血に用いた。腎の表面には 37.5°C に加温した流動パラフィンを滴下した<sup>8)</sup>。手術

操作終了 1 時間後に、以下の実験を施行した。なお、AI-122, インドメサシンは静脈内に投与した。

##### 1. AI-122 初回投与および持続注入実験 (図 2)

I 群 (インドメサシン非処置群) ; 5 匹のラット (体重 265~315 g) を用いた。20 分間クリアランスを 6 回施行した後、AI-122 を 0.3 mg/kgBW の初回投与に引き続き 0.3 mg/kgBW/hr で持続注入し、10 分間クリアランスを 6 回、20 分間クリアランスを 3 回行った。

II 群 (インドメサシン前処置群) ; インドメサシンにより PG 系を抑制した場合の AI-122 の効果を、4 匹のラット (体重 270~305 g) を用いて検討した。20 分間クリアランスを 3 回施行した後、インドメサシンを 5.0 mg/kgBW の初回投与に引き続き 5.0 mg/kgBW/hr で持続注入し、20 分間クリアランスを 3 回行った。ついで I 群と同様、AI-122, 0.3 mg/kgBW の初回投与に引き続き 0.3 mg/kgBW/hr で持続注入し、10 分間クリアランスを 6 回、20 分間クリアランスを 3 回くり返した。

##### 2. AI-122 持続注入実験

III 群 (インドメサシン非処置群) ; 6 匹のラット (体重 220~250 g) を用いた。30 分間クリアランスを 3 回施行した後、AI-122 をはじめから 0.3 mg/kgBW/hr で持続注入し、10 分間クリアランスを 9 回、30 分間クリアランスを 1 回行った。

vascular resistance ; RBF, renal blood flow ; GFR, glomerular filtration rate ; FF, filtration fraction ; SNGFR, single nephron glomerular filtration rate ; LP, late proximal ; ED, early distal ; ADH, antidiuretic hormone.

IV群(インドメサシン前処置群)；インドメサシン前処置による影響を5匹のラット(体重230~300g)について検討した。30分間クリアランスを2回施行後、インドメサシン5.0mg/kgBWの初回投与に引き続き5.0mg/kgBW/hrで持続注入し、30分間クリアランスを2回行った。ついでIII群と同様、AI-122を0.3mg/kgBW/hrで持続注入し、10分間クリアランスを9回、30分間クリアランスを1回行った。

## 2. 腎クリアランスにおける各パラメーターの算出法

腎クリアランス実験では、尿量(urine volume, UV), Na, Kの尿中濃度( $U_{Na}$ ,  $U_K$ ), Na, Kの動脈血および静脈血中濃度( $A_{Na}$ ,  $V_{Na}$ ,  $A_K$ ,  $V_K$ ), 動脈血, 腎静脈血および尿中ポリフラクトサン濃度( $A_P$ ,  $V_P$ および $U_P$ ), 平均血圧(mean blood pressure, MBP)を測定した。さらにこれらより、以下の式にしたがい

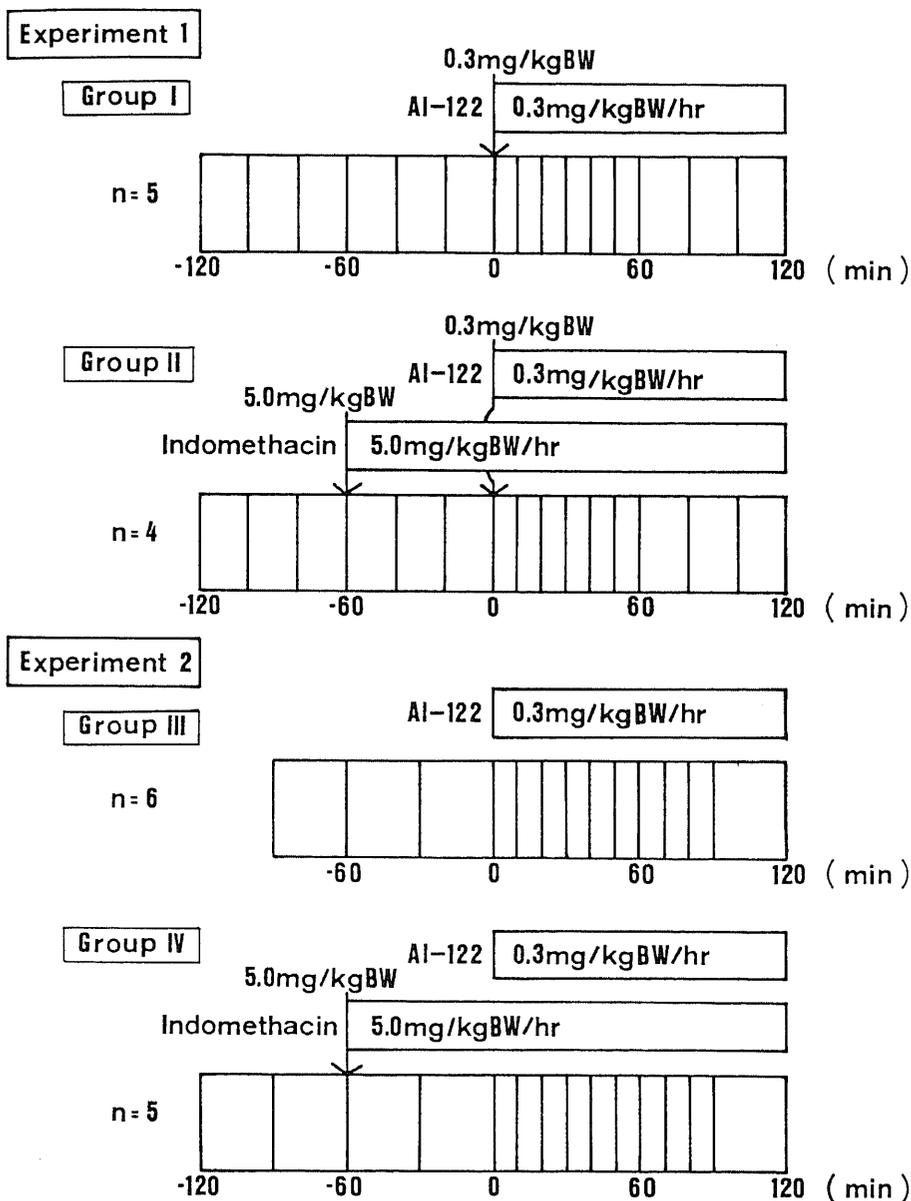


Fig. 2. Protocols of clearance study procedures.

尿中 Na, K 排泄量 (urinary excretion of sodium,  $U_{Na}V$ ; urinary excretion of potassium,  $U_KV$ ), Na, K 排泄率 (fractional excretion of sodium,  $FE_{Na}$ ; fractional excretion of potassium,  $FE_K$ ), 糸球体濾過量 (glomerular filtration rate, GFR), 腎血漿流量 (renal plasma flow, RPF), 腎血流量 (renal blood flow, RBF), 濾過率 (filtration fraction, FF), 腎血管抵抗 (renal vascular resistance, RVR) を算出した。

$$U_{Na}V = U_{Na} \cdot UV$$

$$U_KV = U_K \cdot UV$$

$$FE_{Na} = A_P / U_P \cdot U_{Na} / A_{Na} \times 100$$

$$FE_K = A_P / U_P \cdot U_K / A_K \times 100$$

$$GFR = U_P / A_P \cdot UV$$

$$RPF = A_P / (A_P - V_P) \cdot GFR$$

$$RBF = RPF / (1 - Ht)$$

$$FF = GFR / RPF$$

$$RVR = MBP / RBF$$

## II. Micropuncture 実験

腎クリアランス実験 (I) における飼育条件同一の雄性 Sprague-Dawley 系ラット 9 匹 (体重 210~290 g) を用いた。前述のごとく麻酔, 手術を施行し, 左腎をプラスチック製腎カップ内に小綿球を用いて固定した。AI-122 0.3 mg/kgBW の初回投与に引き続き 0.3 mg/kgBW/hr で持続注入し, micropuncture 実験を行なった。図 3 に示すように, 0.5% リサミングリーン溶液をつめたピペットを用いて近位尿細管を穿刺し,

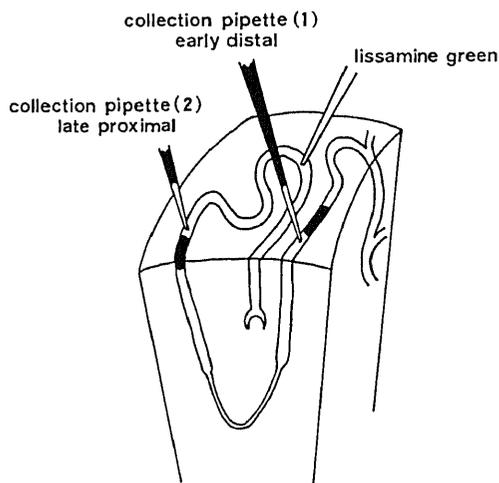


Fig. 3. Schematic illustration of micropuncture technique.

少量の色素を尿細管腔内に注入することにより, 同一ネフロンに属する近位尿細管終末部および遠位尿細管起始部を識別した。尿細管内液の採取は, まず遠位尿細管起始部で 4~10 分間, ついで近位尿細管終末部で 3 分間, free flow の条件下で施行した。採取用ピペットにはズダンブラックにて染色したミネラルオイルを満たし, 遠位尿細管穿刺には先端の外径が 6~7  $\mu\text{m}$  のものを, 近位尿細管穿刺には 8~10  $\mu\text{m}$  のものを用いた。なお AI-122 投与後の利尿による体液量の減少を補正したもの (体液量補正群), 補正しなかったもの (体液量非補正群) に分けて検討した。体液量の補正には, まず尿管カテーテルより落下する尿の 1 分ごとの滴数を測定することにより失なわれた体液量を求め, これに見合う量の生理的食塩水を注入ポンプを用いて持続的に注入した。また 5 分ごとに尿量を測定し, さらに補正した。

ポリフラクトサンの尿細管および血漿における濃度 (Fluid polyfructosan,  $F_p$  および Plasma polyfructosan,  $P_p$ ), 尿細管内液の流量 ( $V_t$ ), 尿細管 (近位尿細管終末部 (late proximal, LP), 遠位尿細管起始部 (early distal, ED)) での Na, K の濃度 ( $F_{Na}$ ,  $F_K$ ) を測定し, 以下の式にしたがい単一ネフロン糸球体濾過量 (single nephron glomerular filtration rate, SNGFR) ならびにネフロン各セグメントにおける水, Na, K の再吸収率 ( $RR_{water}$ ,  $RR_{Na}$ ,  $RR_K$ ) を算出した。

$$SNGFR = (F/P)_p \cdot V_t$$

$$RR_{water} \text{ (proximal)} = 1 - (P/F)_p$$

$$RR_{water} \text{ (Henle's loop)} = 1 - V_t ED / V_t LP$$

$$RR_{water} \text{ (distal + collecting)} \\ = 1 - (U/P)_p - RR_{water} \text{ (proximal)} \\ + \text{Henle's loop}$$

$$RR_{Na \text{ or } K} \text{ (proximal)} = 1 - (P/F)_p \cdot (F/A)_{Na \text{ or } K}$$

$$RR_{Na \text{ or } K} \text{ (Henle's loop)}$$

$$= 1 - (F_{Na \text{ or } K} \cdot V_t) ED / (F_{Na \text{ or } K} \cdot V_t) LP$$

$$RR_{Na \text{ or } K} \text{ (distal + collecting)}$$

$$= 1 - (A/P)_p \cdot (U/A)_{Na \text{ or } K} - RR_{Na \text{ or } K} \text{ (proximal)} \\ + \text{Henle's loop}$$

## III. 検体の測定方法

血漿および尿中ポリフラクトサンは anthrone 法<sup>9)</sup>, 尿細管内液のポリフラクトサンは Vurek らの microfluorometry<sup>10)</sup> により, 血漿および尿中の Na, K は炎光光度計 (日立, Model 775), 尿細管内液の Na, K は超微量炎光光度計 (エルマ, Model 679) を用いて測定した。尿細管内液量は, 内径一定のガラス毛细管 (Microcaps, Drummond, Pennsylvania) を利用して測定した。

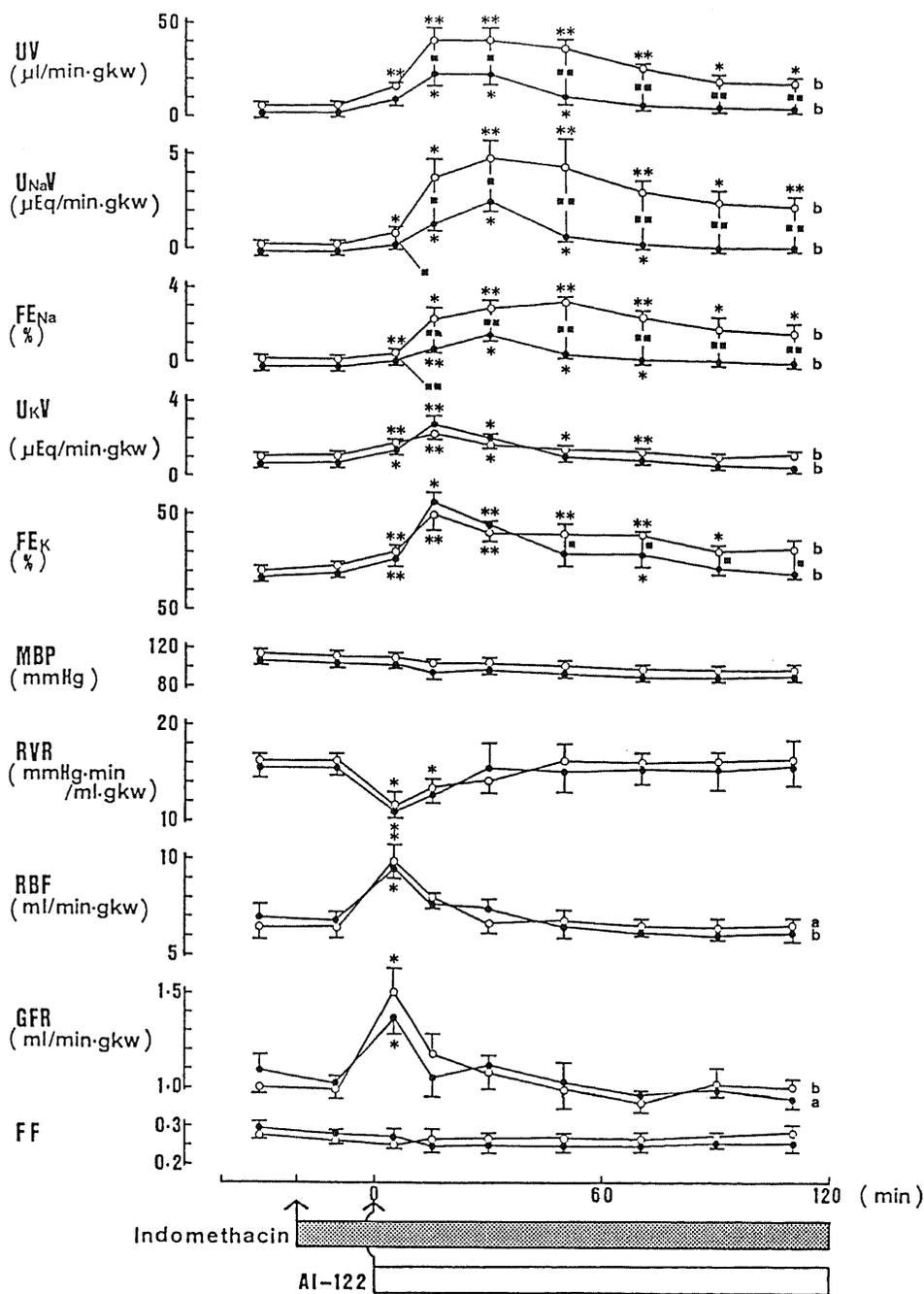


Fig. 4. Effects of AI-122 (0.3 mg/kgBW + 0.3mg/kgBW/hr) on renal function. Values are means  $\pm$  SEM. UV; urine volume,  $U_{NaV}$ ; urinary excretion of sodium,  $FE_{Na}$ ; fractional excretion of sodium,  $U_{KV}$ ; urinary excretion of potassium,  $FE_K$ ; fractional excretion of potassium, MBP; mean blood pressure, RVR; renal vascular resistance, RBF; renal blood flow, GFR; glomerular filtration rate, FF; filtration fraction.  
 ○—○; rats not treated with indomethacin, ●—●; rats pretreated with indomethacin, \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ ; significantly different from values before infusion of AI-122, ■  $p < 0.05$ , ■■  $p < 0.01$ ; significantly different between the group with and the group without indomethacin pretreatment, a  $< 0.05$ , b  $< 0.01$ ; significantly different from values before infusion of AI-122, in this figure and Fig. 5-Fig. 7.

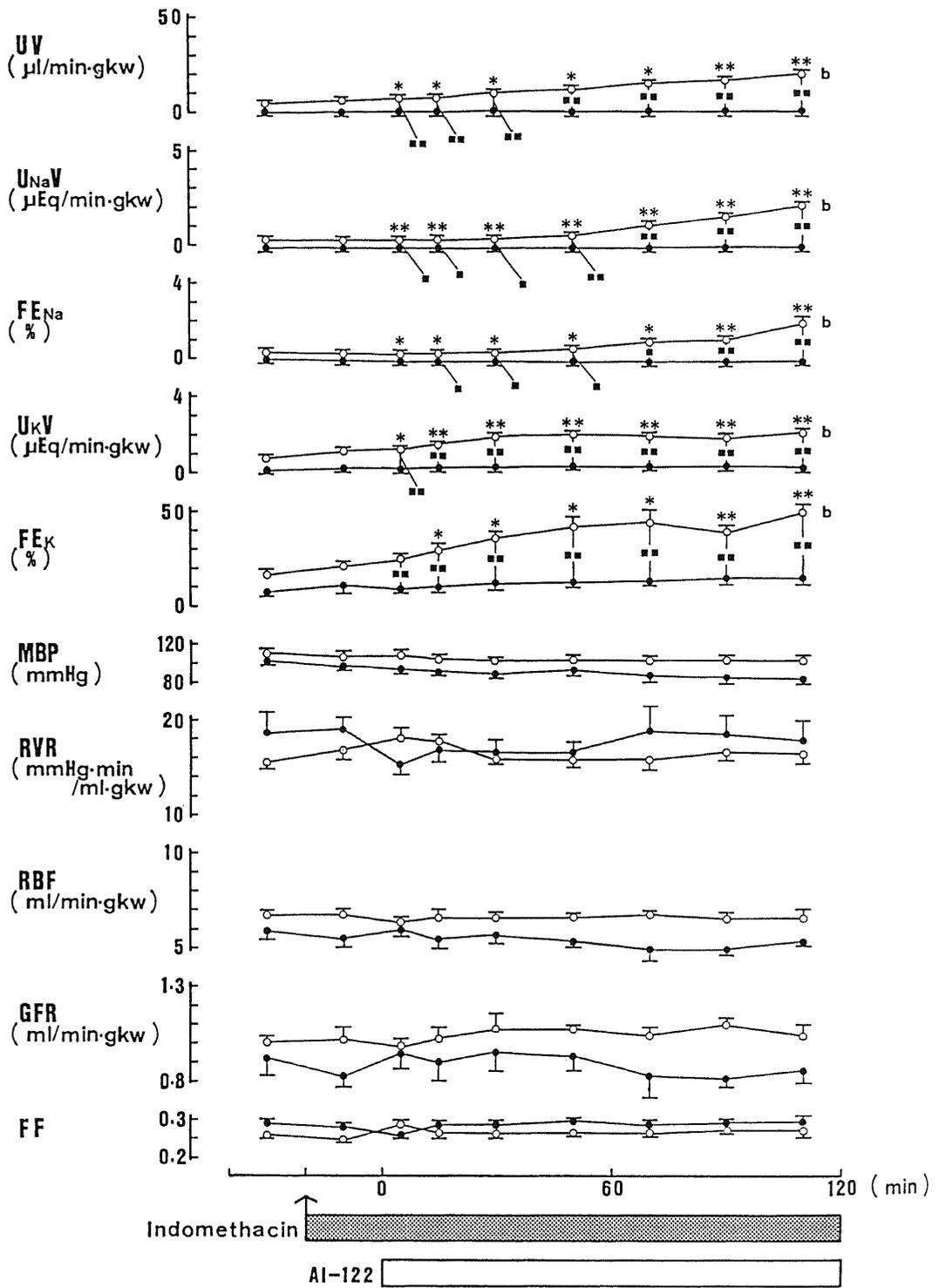


Fig. 5. Effects of AI-122 (0.3 mg/kgBW/hr) on renal function. Values are means  $\pm$  SEM. Abbreviations are the same as those used in Fig. 4.

## IV. 実験データの推計処理

得られたデータは  $\text{mean} \pm \text{SEM}$  であらわし、有意差の検定には Student の t 検定、および F 検定を用い、P 値が 0.05 以下の場合に有意ありと判定した。

## 成 績

## I. 腎クリアランス実験の成績

## 1. AI-122 初回投与および持続注入実験の成績 (図 4)

I 群 (インドメサシン非処置群) ; AI-122 の投与により著明な利尿効果がみられた。UV,  $U_{Na}V$ ,  $U_KV$  は、いずれも AI-122 投与直後より有意に増加した。UV は 20 分後に最大  $41.0 \pm 6.0 \mu\text{l}/\text{min} \cdot \text{g}$  腎重量 (kidney weight, KW) と AI-122 投与前の約 9 倍に達した。  $U_{Na}V$  の増加は顕著で、投与 20 分後に最大  $4.8 \pm 0.9 \mu\text{Eq}/\text{min} \cdot \text{gKW}$  と AI-122 投与前の 60 倍に増加し、投与 2 時間後でも  $2.3 \pm 0.5 \mu\text{Eq}/\text{min} \cdot \text{gKW}$  であった。  $U_KV$  の増加は  $U_{Na}V$  の増加に比し小であったが、AI-122 投与 20 分後に  $2.3 \pm 0.3 \mu\text{Eq}/\text{min} \cdot \text{gKW}$  と AI-122 投与前の 3 倍に増加し、投与 80 分後まで有意に増加していた。  $FE_{Na}$ ,  $FE_K$  は  $0.05 \pm 0.01$ ,  $19.4 \pm 2.5\%$  より最大効果時には、それぞれ  $3.3 \pm 0.3$ ,  $50.5 \pm 8.1\%$  と上昇した。

MBP は、AI-122 の投与前後で不変であった。しかし腎血行動態については、AI-122 投与後には RVR の低下、RBF, GFR の増加を認めた。AI-122 投与後 10 分以内に、RVR は  $11.5 \pm 1.5 \text{mmHg} \cdot \text{min}/\text{ml} \cdot \text{gKW}$  と AI-122 投与前の 72% にまで低下し、RBF, GFR はそれぞれ、 $9.8 \pm 0.8 \text{ml}/\text{min} \cdot \text{gKW}$ ,  $1.5 \pm 0.1 \text{ml}/\text{min} \cdot \text{gKW}$  と AI-122 投与前より 56%, 50% の有意の増加を示した。これらはいずれも AI-122 投与 30 分後に前値に復し、以後変化しなかった。この間 FF に変化はみられなかった。

II 群 (インドメサシン前処置群) ; インドメサシンで前処置をしても AI-122 は利尿効果を示したが、効果の持続時間は短縮され、最大効果もほぼ半減した。UV の増加は AI-122 投与後 20~60 分、  $U_{Na}V$  の増加は投与後 20~80 分、  $U_KV$  の増加は投与後 20~30 分に認められたが、いずれも以後前値に復した。また最大効果は、UV  $23.5 \pm 5.6 \text{ml}/\text{min} \cdot \text{gKW}$ ,  $U_{Na}V$   $2.7 \pm 0.6 \mu\text{Eq}/\text{min} \cdot \text{gKW}$  とインドメサシン非処置群の約 1/2 に抑制された。  $FE_{Na}$  は  $U_{Na}V$  の変化と平行し、最大効果時  $1.5 \pm 0.1\%$  と AI-122 非処置群の約 1/2 に抑制された。  $FE_K$  も  $U_KV$  とほぼ平行して変化した。

AI-122 投与による腎血行動態の変化は、インドメサシン前処置後にもみられ、RVR は減弱し、RBF, GFR は増加した。これらの変化はインドメサシン非処置群

と同程度であった。FF はインドメサシン前処置後も AI-122 投与による変化はなかった。

## 2. AI-122 持続注入実験の成績 (図 5)

III 群 (インドメサシン非処置群) ; AI-122  $0.3 \text{mg}/\text{kgBW}/\text{hr}$  の持続注入のみでも利尿効果が得られた。UV,  $U_{Na}V$ ,  $U_KV$  いずれも、AI-122 投与 10 分以内より投与終了時 2 時間まで持続して有意に増加した。UV は最大  $18.1 \pm 2.0 \mu\text{l}/\text{min} \cdot \text{gKW}$  と AI-122 投与前の約 4 倍に増加した。  $U_{Na}V$  の増加は顕著で、最大  $2.0 \pm 0.4 \mu\text{Eq}/\text{min} \cdot \text{gKW}$  と AI-122 投与前の約 3 倍に増加した。  $FE_{Na}$ ,  $FE_K$  は  $0.05 \pm 0.01$ ,  $16.1 \pm 3.7\%$  より最大効果時それぞれ  $1.7 \pm 0.6$ ,  $49.6 \pm 4.4\%$  と上昇した。

MBP, RVR, RBF, GFR, FF は AI-122 少量持続注入により変化しなかった。

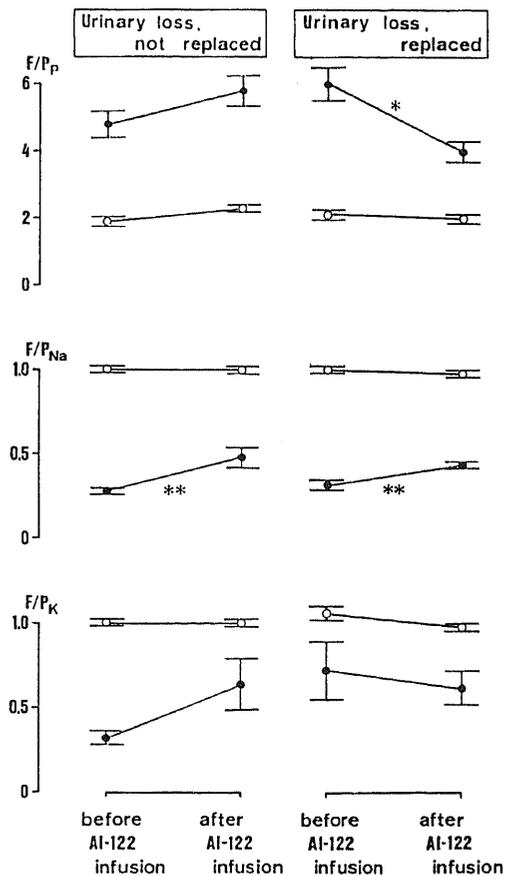


Fig. 6. Tubular fluid to plasma ratios of polyfructosan ( $F/P_p$ ), sodium ( $F/P_{Na}$ ), and potassium ( $F/P_K$ ) before and after AI-122 infusion. Values are means  $\pm$  SEM.

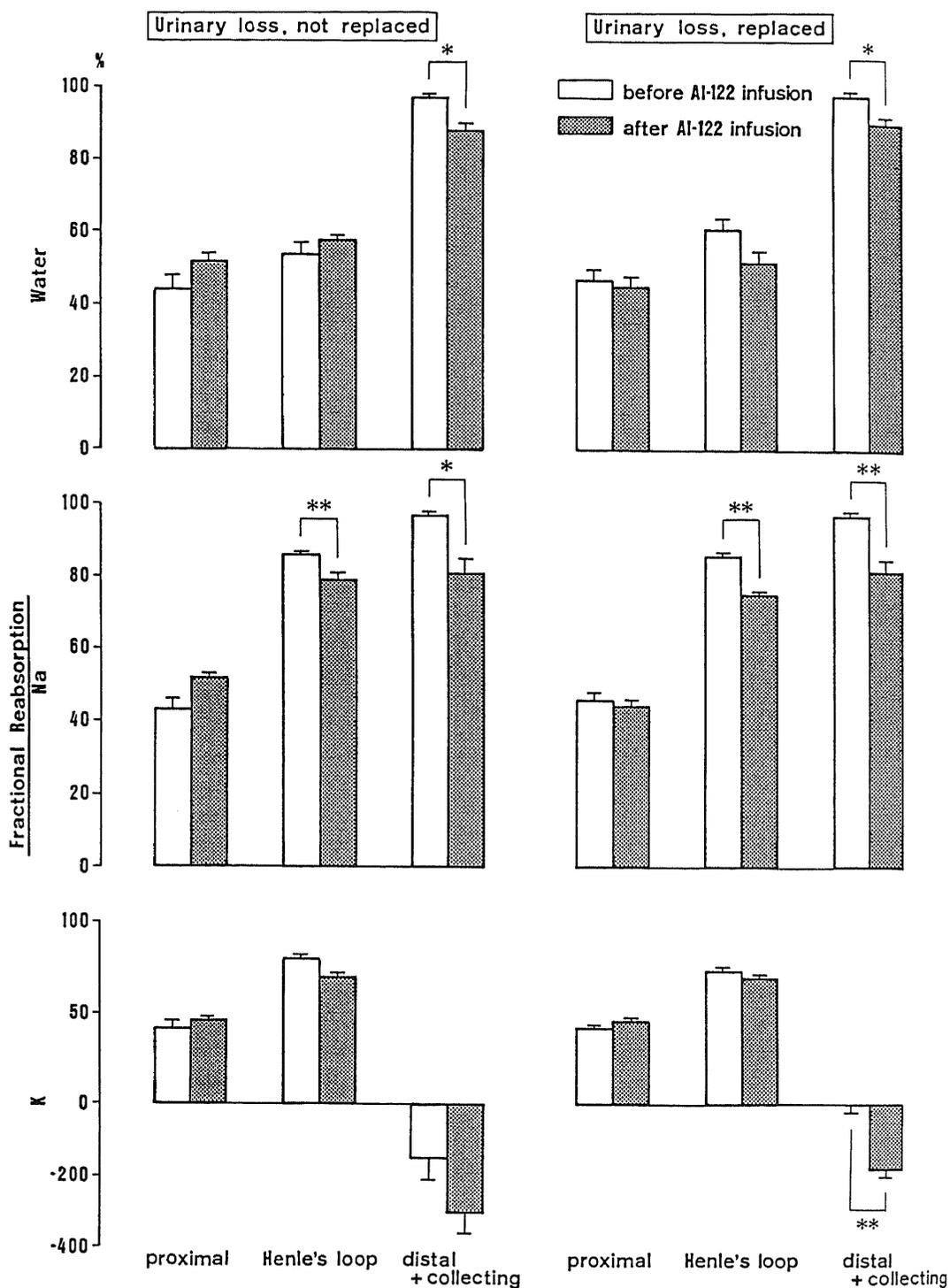


Fig. 7. Effects of AI-122 on reabsorption of water, sodium, and potassium in different nephron segments. Values are means  $\pm$  SEM.

IV群(インドメサシン前処置群)；インドメサシン前処置後に AI-122 0.3 mg/kgBW/hr を少量持続注入すると、UV,  $U_{Na}V$ ,  $U_KV$ ,  $FE_{Na}$ ,  $FE_K$ , MBP および腎血行動態諸指標に変化はみられなかった。

## II. Micropuncture 実験の成績

### 1. SNGFR

SNGFR は、AI-122 注入前に体液量非補正群で  $15.4 \pm 1.0$  nl/min·gKW, 体液量補正群で  $14.0 \pm 0.7$  nl/min·gKW, 注入後にはそれぞれ  $14.1 \pm 1.4$  nl/min·gKW,  $14.4 \pm 0.8$  nl/min·gKW といずれにおいても AI-122 投与前後で不変であった。

2. ポリフラクトサン, Na, K の尿細管内液および血漿中の濃度比 (図 6)

体液量非補正群；近位尿細管終末部において、 $F/P_p$ , Na, K の尿細管内液と血漿中の濃度比 ( $F/P_{Na}$  ならびに  $F/P_K$ ) は AI-122 投与前後で不変であった。遠位尿細管起始部では  $F/P_p$  は上昇傾向を示し、 $F/P_{Na}$  は AI-122 投与により  $0.28 \pm 0.02$  より  $0.48 \pm 0.06$  と有意に上昇した。 $F/P_K$  は  $0.32 \pm 0.04$  より  $0.64 \pm 0.16$  と上昇傾向を示した。

体液量補正群；近位尿細管終末部で  $F/P_p$ ,  $F/P_{Na}$ ,  $F/P_K$  に変化はなかった。遠位尿細管起始部では、 $F/P_p$  は AI-122 投与により  $6.0 \pm 0.5$  より  $4.0 \pm 0.3$  と明らかに低下し、 $F/P_{Na}$  は  $0.33 \pm 0.03$  より  $0.44 \pm 0.02$  と有意に上昇した。 $F/P_K$  は不変であった。

3. 水, Na, K の尿細管各部における再吸収率 (図 7)

体液量非補正群；水の再吸収率は近位尿細管では AI-122 投与前の  $45 \pm 4\%$  に比し、投与後  $53 \pm 2\%$  と上昇傾向を示した。Henle 係蹄での水の再吸収率は不変であったが、遠位尿細管以降での水の再吸収率は AI-122 投与により  $97 \pm 1\%$  より  $88 \pm 2\%$  と有意に低下した。Na の再吸収率は、近位尿細管では水の再吸収率と平行して、AI-122 投与前  $44 \pm 3\%$  より投与後  $53 \pm 1\%$  と上昇傾向を示した。しかし、Henle 係蹄、遠位尿細管以降での Na の再吸収率はそれぞれ AI-122 投与前の  $87 \pm 1\%$ ,  $98 \pm 1\%$  より、投与後  $80 \pm 2\%$ ,  $82 \pm 4\%$  と有意に低下した。K の再吸収率は遠位尿細管以降で AI-122 投与前の  $-150 \pm 60\%$  より投与後  $-300 \pm 60\%$  とより分泌される傾向がみられた。近位尿細管および、Henle 係蹄での K の再吸収率は不変であった。

体液量補正群；水の再吸収率は近位尿細管では、AI-122 投与前後で不変であった。Henle 係蹄での水の再吸収率は AI-122 投与前の  $62 \pm 3\%$  より投与後  $53 \pm 3\%$  と低下傾向を示した。遠位尿細管以降での水の再吸収率は AI-122 投与前の  $98 \pm 1\%$  より投与後

$90 \pm 2\%$  と有意に低下した。Na の再吸収率も近位尿細管では不変であった。Henle 係蹄、遠位尿細管以降での Na の再吸収率はそれぞれ、AI-122 投与前の  $86 \pm 1\%$ ,  $98 \pm 1\%$  より投与後  $76 \pm 1\%$ ,  $83 \pm 3\%$  と有意の低下を示した。K の再吸収率は近位尿細管、Henle 係蹄では不変であったが、遠位尿細管以降では AI-122 投与前の  $-2 \pm 15\%$  より投与後  $-180 \pm 20\%$  と有意に K の分泌が増加した。

## 考 察

AI-122 は 0.3 mg/kgBW/hr の少量持続投与時には、腎血行動態を変化させることなく利尿効果を示すことが本研究において明らかにされた。この利尿効果は、AI-122 注入開始後 10 分以内に出現し、以後徐々に増大した。とくに Na の尿中排泄の増加が顕著であり、最大効果時には投与前の 40 倍にも達した。水, K の尿中排泄は Na とほぼ平行して変化し、それぞれ投与前の 4 倍, 3 倍まで増加した (Fig. 5)。したがって、AI-122 は主として Na 利尿に作用する薬剤といえる。利尿効果が RBF, GFR の変化を伴わずに発現したことから、本剤は腎血行動態を介することなく、尿細管に直接作用して Na の再吸収を抑制するものと考えられる。

AI-122 0.3 mg/kgBW の初回投与を加えると、投与直後より RVR は低下し、RBF, GFR は明らかに増加した。この際、腎血行動態の変化に伴って、少量持続注入時よりもさらに著明な利尿効果が認められた。 $U_{Na}V$  は投与前の 60 倍にまで達し、これと平行して、水, K の排泄量も、それぞれ 9 倍, 3 倍と増加した (Fig. 4)。この利尿効果は、AI-122 投与開始 30 分後に腎血行動態の変化が元に復してもしばらく続き、40 分後までみられた。このように顕著な利尿効果が発現したことについては、GFR の増大により Na の濾過量が増大し、 $U_{Na}V$  が増加した機序がまず考えられる。また RBF が著明に増加すると、尿細管周囲の毛細血管内圧は上昇し、膠質浸透圧は低下する<sup>11)</sup>このような物理的因子の変化は、Na 再吸収抑制に作用するので利尿の一因となりうる。さらに腎髄質への血流が増加すると、この部の浸透圧物質が洗い流され、浸透圧勾配が低下する。したがって腎髄質における Na, 水の再吸収が抑制される wash out 効果<sup>12)</sup>が関与してくる可能性も考えられる。腎血行動態の変化が元に復した後も、利尿の程度が AI-122 持続注入のみの時よりも大であったことは (Fig. 4)、wash out 効果はその時点まで持続して残っていたことで説明しうる。

AI-122 の尿細管に対する作用部位については、micropuncture 実験から Henle 係蹄以降の尿細管で

あることが明らかにされた。近位尿細管では、体液量の補正をしない場合、Na, 水の再吸収は AI-122 投与後むしろ増加傾向を示した (Fig. 6)。これは、利尿により体液量が減少すると、近位尿細管周囲の毛細血管内の膠質浸透圧が上昇し、かつ静水圧が低下し<sup>11)</sup>、2 次的に水、Na の再吸収が亢進したためと考えられる。体液量減少によるこのような修飾をとり除くため体液量を補正すると、近位尿細管での Na, 水の再吸収には AI-122 投与による変化はみられなかった (Fig. 6)。したがって、本剤は近位尿細管に直接には作用しないものと考えられる。Henle 係蹄、遠位尿細管以降での Na の再吸収、遠位尿細管以降での水の再吸収は AI-122 により明らかに抑制され、Henle 係蹄での水の再吸収も AI-122 により抑制される傾向がみられた (Fig. 6)。以上より、AI-122 は Henle 係蹄以降の尿細管で、主に Na の再吸収を抑制することにより Na 利尿効果を示すものと考えられる。

K の排泄も AI-122 投与により増加したが、これは遠位尿細管以降での K 分泌の亢進によることが、micropuncture 実験により明らかにされた。K の分泌は、遠位尿細管起始部に到達する尿細管流量が大きければ亢進する<sup>13)</sup>。体液量の補正をした際には、AI-122 投与により Henle 係蹄以降での Na, 水の再吸収は抑制され、遠位尿細管への尿細管内液の流量は明らかに増大し、このため K 分泌が二次的に亢進したものと考えられる。外部より PG を投与した際にみられる K 排泄も、尿中への Na 排泄の増加に伴う二次的なものであり、Na 排泄に比し小で、不変か軽度増加にとどまるとされる<sup>2)</sup>。

インドメサシンは AI-122 による Na 利尿効果を明らかに抑制した (Fig. 4)。したがって、AI-122 の尿細管に対する作用は、PG 系を介するものと考えられる。外部より投与した PG は Henle 係蹄上行脚の太い部分で管腔内外より作用し、Cl の輸送を阻害することがウサギの単離した Henle 係蹄<sup>14)</sup>、ラットでの micropuncture 法<sup>15)</sup>で示されている。PG の産生能を示すサイクロオキシゲナーゼの存在は、近位尿細管、Henle 係蹄、遠位尿細管にはないとされる<sup>16)</sup>。しかし腎のその他の部位で合成された PG が、尿細管内に分泌され、一部は Henle 係蹄、遠位尿細管で再吸収されることが判明している<sup>17)18)</sup>。したがって AI-122 投与により腎内で産生された PG が、作用部位である Henle 係蹄以降に到達し、尿細管に直接作用し利尿効果を示した可能性が考えられる。

本研究において AI-122 は、遠位尿細管以降での Na, 水の再吸収を著明に抑制することが明らかにされた。集合管は腎内で PG 合成の最も盛んな部位である

が<sup>16)</sup>、この部位で PG は Na 能動輸送を阻害し<sup>19)</sup>、また抗利尿ホルモン (Antidiuretic hormone, ADH) の cyclic AMP 合成刺激を抑制して、水の再吸収を抑制すると報告されている<sup>20)</sup>。インドメサシンにより AI-122 の尿細管に対する作用は完全に抑制されたので遠位尿細管以降においても AI-122 は、PG 系を介して作用するものと考えられる。

AI-122 0.3 mg/kgBW の初回投与に伴ってみられた腎血行動態の変化は、インドメサシンにより抑制されなかった (Fig. 4)。インドメサシンの投与量は 5 mg/kgBW で、腎の PG 系を明らかに抑制する量である<sup>21)</sup>。ただしアラキドン酸から PG G<sub>2</sub> への変化が完全に抑制されなければ、PGG<sub>2</sub> から PGH<sub>2</sub> への合成が AI-122 により促進され、インドメサシンの効果が明らかでなくなる可能性も考えられる。今回尿中 PG を測定していないため、PG 系がどの程度まで抑制されていたかは不明である。ただ、AI-122 初回投与時の利尿効果は、インドメサシンにより明らかに抑制されているので、血管系に作用する PG の産生に対する抑制が不十分であった可能性を想定しなければならなくなる。腎の皮質、髄質でのインドメサシンの作用の程度の異なることは報告されているが<sup>22)</sup>、血管系、尿細管に作用する PG の産生について、インドメサシンの抑制効果に差異があるかどうかは知られておらず、この点は今後明らかにされるべきものと考えられる。なお、AI-122 が血管系に直接作用した可能性、PG 系とは異なる他の系を介して作用した可能性も否定しえない。

## 結 論

PG 系の合成を促進する薬剤 AI-122 の腎機能におよぼす影響を麻酔下ラットについて検討し、次の結論を得た。

1) AI-122 は 0.3 mg/kgBW/hr の持続注入で、腎血行動態を変化させることなく尿細管に直接作用し、主として Na 利尿に働く。

2) AI-122 0.3 mg/kgBW の初回投与を加えると、RBF, GFR は一過性に増加した。この際の利尿効果は持続注入のみの時よりも大で、尿細管への直接作用によるものに腎血行動態の変化に基づくものが加わるためと考えられた。

3) 利尿効果はインドメサシン 5.0 mg/kgBW により抑制され、PG 系を介する作用と考えられた。一方、腎血行動態の変化はインドメサシンによる影響を受けなかった。

4) Micropuncture 実験により、AI-122 は Henle 係蹄およびそれ以降での Na の再吸収抑制により、Na 利尿に作用することが明らかにされた。

5) K の尿中排泄は Na 利尿に伴う二次的なものと考えられ, Na 排泄に比し小であった。

### 謝 辞

稿を終るにあたり御指導と御校閲を賜った恩師服部信教授に対し, 衷心より深謝の意を表わします。さらに御指導, 御援助を賜った第 1 内科高島利一講師に衷心より深謝の意を表わします。また終始御協力と御援助を戴いた第 1 内科高血圧班の諸先生に深謝致します。

### 文 献

- 1) 平田文雄: プロスタグランディンの生化学。炎症, 1, 24-34 (1980).
- 2) Jhonston, H. H., Herzog, J. P. & Lauler, D. P.: Effect of prostaglandin E<sub>1</sub> on renal hemodynamics, sodium and water excretion. Am. J. Physiol., 312, 939-946 (1980).
- 3) Vander, A. J.: Direct effects of prostaglandin on renal function and renin release in anesthetized dog. Am. J. Physiol., 212, 218-221 (1968).
- 4) Gross, J. B. & Bartter, F. C.: Effects of prostaglandin E<sub>1</sub>, A<sub>1</sub> and F<sub>2α</sub> on renal handling of salt and water. Am. J. Physiol., 225, 218-224 (1973).
- 5) Zook, T. E. & Strandhoy, J. W.: Depression of the renal corticomedullary solute gradient by prostaglandin F<sub>2α</sub>. Fed. Proc. 38, 893 (1979).
- 6) Zook, T. E. & Strandhoy, J. W.: Mechanisms of the natriuretic and diuretic effects of prostaglandin F<sub>2α</sub>. J. Pharmacol. Exp. Ther., 217, 674-680 (1981).
- 7) Gerber, J. G., Nies, A. S., Friesinger, G. C., Gerkens, J. F., Branch, R. A. & Oates, J. A.: The effect of PGI<sub>2</sub> on canine renal function and hemodynamics. Prostaglandins, 16, 519-528 (1978).
- 8) Takabatake, T.: Feedback regulation of glomerular filtration rate in the denervated rat kidney. Kidney Int., 22 (Suppl. 12), 129-135 (1982).
- 9) Führ, J., Kaczmarczyk, J. & Kruttgen, C. D.: Eine einfache Methode zur Inulinbestimmung für Nieren-Clearance-Untersuchung bei Stoffwechselfgesunden und Diabetikern. Klin. Wochenschrift, 33, 729-730 (1955).
- 10) Vurek, G. G. & Pegram, S. E.: Fluorometric method for the determination of nanogram quantities of inulin. Anal. Biochem., 16, 409-419 (1966).
- 11) Burg, M., Stoner, L. Cardinal, J. & Green, N.: Furosemide effect on isolated perfused tubules. Am. J. Physiol., 225, 119-124 (1973).
- 12) 本田西男: 腎循環と利尿。日本臨牀, 28, 1325-1331 (1970).
- 13) Good, D. W. & Wright, F. S.: Luminal influences on potassium secretion: sodium concentration and fluid flow rate. Am. J. Physiol., 5, F192-F205 (1979).
- 14) Stokes, J. B.: Effect of prostaglandin E<sub>2</sub> on chloride transport across the rabbit thick ascending limb of Henle. J. Clin. Invest., 64, 495-502 (1979).
- 15) Higashihara, E., Stokes, J. B., Kokko, J. P., Campbell, W. B. & Dubose, T. J.: Cortical and papillary examination of chloride transport in segments of the rat kidney during inhibition of prostaglandin production. J. Clin. Invest., 64, 1277-1287 (1979).
- 16) Smith, W. L. & Bell, T. G.: Immunohistochemical localization of the prostaglandin-forming cyclooxygenase in renal cortex. Am. J. Physiol., 235, F451-F457 (1978).
- 17) Bito, L. Z.: Inhibition of renal metabolism and excretion by probenecid, bromocresol green and indomethacin. Prostaglandins, 12, 639-646 (1976).
- 18) Kauker, M. L.: Tracer microinjection studies of prostaglandin E<sub>2</sub> transport in the rat nephron. J. Pharmacol. Exp. Ther., 193, 274-280 (1975).
- 19) Iino, Y. & Imai, M.: Effects of prostaglandins on Na transport in isolated collecting tubules. Pflügers Arch., 373, 125-132 (1978).
- 20) Handler, J. S.: Vasopressin-prostaglandin interactions in the regulation of epithelial cell permeability to water. Kidney Int., 19, 831-838 (1981).
- 21) Attallah, A. & Stahl, R.: Inhibition of renal PGE<sub>2</sub> biosynthesis in vivo: regional differences. Prostaglandins, 19, 649-650 (1980).
- 22) Roman, R. J. & Kauker, M. L.: Renal effect of prostaglandin synthetase inhibition in rats: micropuncture studies. Am. J. Physiol., 235, F111-F118 (1978).

**The Influence of 1-iodo-3-aminomethyl-5, 6, 7, 8-tetrahydro-2-naphthol (AI-122) on Renal Function** Hiromoto Hara, Department of Internal Medicine (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920 – Juzen Med. Soc., 94, 951–962 (1985)

**Key words:** 1-iodo-3-aminomethyl-5, 6, 7, 8-tetrahydro-2-naphthol, diuretic, micropuncture, prostaglandin, indomethacin, tubular transport, renal hemodynamics

#### Abstract

The influence of 1-iodo-3-aminomethyl-5, 6, 7, 8-tetrahydro-2-naphthol (AI-122), which promotes the synthesis of prostaglandin, on renal function was investigated in anesthetized male Sprague-Dawley rats. Constant infusion of AI-122 at the rate of 0.3 mg/kgBW/hr induced marked salidiuresis and lesser kaliuresis without any effect on renal hemodynamics. Excretions of sodium, potassium, and water increased from 0.06 to 2.0  $\mu\text{Eq}/\text{min}/\text{gKW}$ , from 0.83 to 1.9  $\mu\text{Eq}/\text{min}/\text{gKW}$ , and from 3.5 to 18.1  $\mu\text{l}/\text{min}/\text{gKW}$ , respectively. When a priming dose of 0.3 mg/kgBW was followed by a constant infusion as above, renal blood flow and glomerular filtration increased by 56% and 50%, respectively and more marked diuretic effect was seen within 10 minutes. Indomethacin (5mg/kgBW+5mg/kgBW/hr, i.v.) suppressed the diuretic effect of AI-122, suggesting the prostaglandin-mediated action of the drug. However, the changes in renal hemodynamics were not altered by indomethacin. The micropuncture study showed that the reabsorption rate of sodium was unaltered in the proximal tubule but was decreased from 86% to 76% in the loop of Henle and from 98% to 83% in the more distal nephron segments when the urinary losses due to diuresis were closely replaced by infusing Ringer's solution. In animals without volume replacement the reabsorption of sodium was decreased similarly in the loop of Henle and the more distal nephron segments while it tended to increase in the proximal tubule. In the distal tubule and collecting ducts the reabsorption of water was suppressed and a significant secretion of potassium was seen. These results indicate that AI-122 inhibits the reabsorption of sodium and water in the loop of Henle and the more distal nephron segments. Kaliuresis seemed to be secondary to salidiuresis and was of lesser degree. When given in a sufficient dose, AI-122 induced renal vasodilatation which increased renal blood flow and glomerular filtration and more marked salidiuresis. The suppressive effects of indomethacin on the salidiuresis suggests that prostaglandin plays a role in the mediation of the tubular effects of AI-122.