

Effects of Arginine Vasopressin and Deamino-8-D-Arginine Vasopressin on Renal Prostaglandin E₂ and F₂ α Excretion

| | |
|-------|---|
| 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 | http://hdl.handle.net/2297/7848 |

ヒト腎プロスタグランジン E₂, F_{2α} に及ぼす Arginine Vasopressin および Deamino-8-D-arginine vasopressin の影響

金沢大学医学部内科学第二講座 (主任: 竹田亮祐教授)

須藤 治郎

(昭和61年1月22日受付)

抗利尿ホルモン (ADH) と prostaglandins (PGs) との関係については矛盾した報告が見られるので、本研究では、腎 PGs に対する ADH の影響を確かめることを目的とした。各群水利尿下にある健康成人 5-6 名よりなる以下の 5 群について、尿中 PGs 排泄量の経時的変化を観察した。即ち、(1) 対照群、(2) AVP 群: 水溶性 arginine vasopressin (AVP) 5 単位/30 分投与群、(3) dDAVP 群: deamino-8-D-arginine vasopressin (dDAVP) 2.5 μg 投与群、(4) AVP+F 群: AVP 5 単位と furosemide (F) 40 mg 投与群、(5) AVP+N 群: AVP 5 単位と nifedipine (N) 10 mg 投与群である。尿中 PGs は radioimmunoassay (RIA) で測定した。AVP 群では、1 時間目に最大抗利尿効果が発現し、尿中 PGE₂ 排泄量は、前値の 43.7±8.1 ng/hr から 1 時間値は 13.2±1.6 ng/hr と有意 (P<0.005) に低下した。尿中 PGF_{2α} 排泄量は、前値の 40.9±15.0 ng/hr から 1 時間値は 69.1±18.3 ng/hr と有意 (P<0.05) に増加した。PGE₂ 排泄量は尿量の変化と密接に関連していたが、PGF_{2α} 排泄量は尿量の減少にも拘わらず有意に増加することが観察された。この関係は尿中 PGF_{2α}/PGE₂ を指標とすると、一層明らかとなった。即ち、この比は前値の 1.0±0.5 から AVP 投与後の 1 時間値では 5.3±1.4 と有意 (P<0.005) に増加した。dDAVP 群では、抗利尿効果の見られる 2-5 時間にかけて、AVP 群にはほぼ一致した PGF_{2α} の相対的増加が認められた。AVP+F 群では、AVP 群で観察された尿量、PGE₂、PGF_{2α} の変化が消失した。AVP+N 群でもまた、AVP 群でみられた PGF_{2α} の増加は認められなくなった。furosemide には腎の PGE₂-9-keto reductase (9KR) 活性を抑制する作用があるので、AVP 投与による PGF_{2α} の増加は、9KR 活性の昂進と関係していると推定された。また、この過程には、細胞内への Ca の取り込みを伴うことも、AVP+N 群における結果から示唆された。生体の水代謝における役割については、更に検討が必要であるが、本研究は ADH に関連する腎 PGF_{2α} について検討を進めた最初の報告である。

Key words 抗利尿ホルモン, プロスタグランジン E₂, F_{2α}, フロセマイド, ニフェジピン, プロスタグランジン E₂-9-ケトリダクターゼ

腎臓では種々の Prostaglandins (PGs) が産生されており、その生物学的役割に関心を集めている。また、腎臓では renin や kinin の産生、分泌を行う臓器であると共に、aldosterone や抗利尿ホルモンなどの標的器官としても機能している^{1)~6)}。腎臓においては、これらが複雑に関連しあって血圧や体液、電解質の調節に関

与している可能性が考えられているが、その詳細については、なお不明な点が多い。

本研究では、体液調節の主要な因子の一つである抗利尿ホルモンの腎 PGs に対する影響を明らかにするための検討を行った。Arginine vasopressin (AVP) と PGs との関係については最近多数の報告が認められ

Abbreviations: ADH, antidiuretic hormone; AVP, arginine vasopressin; dDAVP, deamino-8-D-arginine vasopressin; 9KR, prostaglandin E₂-9-keto reductase; PHA₂, phospholipase A₂; PG, prostaglandin; PGs, prostaglandins; PGE₂, PGF_{2α}, prostaglandin E₂, F_{2α}

るようになったが、AVP投与によりPGE₂産生が増加するという報告⁷⁻⁹⁾、逆に減少するという報告¹⁰⁾などがあり、その結果にはむしろ混乱が見られるのが現状である。腎PGE₂は抗利尿ホルモンに対し拮抗的に作用するとの見方がある¹¹⁾。それには、AVP投与によりPGE₂が増加するという前提が必要である。また、これらの報告はPGE₂に関するものが主で、PGF_{2α}に注目した報告は殆んど見られない。著者ら¹²⁾は、先に中枢性尿崩症患者にAVPを投与すると、尿中PGF_{2α}排泄にむしろ目立つ変化が認められるという事実を見出した。AVPに対するこのようなPGF_{2α}優位な反応が、正常な状態でも一般に認められるかどうかに興味がある。

そこで本研究では、健常成人にAVPまたはdeamino-8-D-arginine vasopressin (dDAVP)を投与した時の尿中PGE₂、PGF_{2α}の経時的変化を観察し、抗利尿ホルモン投与時の腎PGs反応性の特徴を明らかにし、次に、furosemide (F) やCa-channel blocker (nifedipine, N) をAVPと併用投与した際の変化を解析して、AVPのPGsに対する作用機作についても考察したので報告する。

対象および方法

I. 対象、方法

対象は年齢20-35才(平均25才)、体重57-75kg(平均66kg)の男性26名で、いずれも何らの自覚症状がなく、また高血圧、蛋白尿、血尿、糖尿などを欠き、更に実験の1週間以内の薬剤服用や2日以内の性行為を否定しうるvolunteerについて観察を行った。

内因性抗利尿ホルモン(ADH)の分泌を抑え、投与するAVPなどの効果を明らかにするため、実験は総て水利尿下で行った。

1. 対照群

上記の対象中5名について、前日午後9時以降水分摂取および喫煙を禁じ、実験は翌日午前9時より開始した。午前9時水20ml/kgを15分かけて摂取させ、午前10時より午後4時までの各1時間尿を正確に採取した。この間水利尿を維持するため、1時間の尿量に相当する水を摂取させた。午前10時から11時までを前値とし、午前11時より5%グルコース液125mlを30分かけて点滴静注した。午前11時から午後4時までの各1時間あたりの尿を実験尿とした。なお、上記実験中は各1時間毎の血圧を測定し、また肘静脈より血清蛋白などの測定のための採血を行った。

2. AVP群

午前11時まで上と同様な処置(前処置)を行った6名に午前11時水溶性AVP5単位を溶解した5%グ

ルコース液125mlを点滴静注した。

3. AVP+furosemide群

同様な前処置を行った5名につき、午前11時よりAVP5単位およびF40mgを125mlの5%グルコース液に溶解し点滴静注し、以後上記同様の採尿を行った。

4. AVP+nifedipine群

上と同様な前処置を行った5名に午前11時10mgを経口投与し、同時に午前11時より11時30分の間AVP5単位を溶解した5%グルコース液を点滴静注した。以後上記同様の採尿を行った。

5. dDAVP群

対照群と同様な前処置を行った5名に午前11時dDAVP2.5μgを点鼻し、午前11時より11時30分の間5%グルコース液を点滴静注し、以後上記と同様の採尿を行った。

II. 尿中PGE₂、PGF_{2α}測定

尿中PGs測定はJaffeらの変法に準じて¹³⁾、次のように行った。

-20°C以下に凍結保存した尿を室温で解凍し、2500rpm、5分間遠心の後、沈殿物を除去し、その5mlを測定に供した。次に、この尿を蟻酸でpH3.5に調節した後、酢酸エチル5mlで2回抽出した。PGE₂、PGF_{2α}の分離は、silicic acid (Mallinckrodt社) column chromatographyを用いて行った。抽出・分離されたPGE₂をメタノールに溶解した1N KOHでアルカリ化し、PGB₂に変換した。以上のように抽出・分離したPGB₂およびPGF_{2α}を1%ゼラチンを含むtris buffer (pH7.4) 500μlに溶解し、radioimmunoassay (RIA)に供した。RIAはClinical Assays社の[³H]-PGE RIA, [³H]-PGF_{2α}RIA kitを用いて行い、放射性活性は液体シンチレーションカウンターにて測定した。

III. 統計処理

諸測定結果は平均値±標準偏差(M±SD)で表わした。有意差の検定はANOVAおよびStudent's t-testで行い、P<0.05を有意差とした。

成 績

1. AVP投与時の尿量、尿中PGE₂、PGF_{2α}の経時的変化

図1はAVP群と対照群における尿量の経時的変化を示す。対照群の尿量の前値は、平均576±157ml/hr、実験1時間値577±166ml/hr、2時間値580±127ml/hrと有意な変化はなく、また3-5時間値にも殆んど変化が見られなかった。すなわち、実験中ほぼ同じ利尿状態が維持されていたことが確かめられた。次に、AVP群では、前値は700±152ml/hrと対照群と差が

なかったが、実験 1 時間値では 81.3 ± 42 ml/hr と有意 ($P < 0.005$) に低下し、2 時間値は 64.3 ± 65 ml/hr とさらに低下した。3 時間値 181.3 ± 78 ml/hr と回復傾向を示し、5 時間値では 616 ± 150 ml/hr となり、ほぼ前値と同じレベルに復した。AVP 投与による抗利尿効果は、1-2 時間において著明に発揮され、3 時間以後は減弱する傾向を示し、4 時間後にはもとの復した。

PGE₂ と PGF_{2α} の 1 時間当りの尿中排泄量を図 2 に示す。

まず、PGE₂ 排泄量は、対照群では前値 18.3 ± 3.7 ng/hr、1 時間値 20.3 ± 8.1 ng/hr、2 時間値 18.4 ± 5.0 ng/hr であり、3 時間以後でやや下降傾向が見られるものの、いずれも有意な変化ではなかった。一方、AVP 群では、前値の 43.7 ± 8.1 ng/hr に対し、1 時間値では 13.2 ± 1.6 ng/hr と有意 ($P < 0.005$) に低下し、2 時間値では 12.7 ± 7.1 ng/hr と最低値となった ($P < 0.005$)。3 時間値は 22.2 ± 8.4 ng/hr と回復傾向となり、4 時間以後ほぼ前値のレベルに復することが観察された。

次に、PGF_{2α} 尿中排泄量は、対照群の前値 30.9 ± 7.0 ng/hr、1 時間値 30.3 ± 6.2 ng/hr、2 時間値 30.8 ± 7.2 ng/hr とほぼ同じ値であり、3 時間でやや低下傾向を示したが、有意な変化ではなかった。AVP 群では、前値の 40.9 ± 15.0 ng/hr に対し、1 時間値は 69.1 ± 18.3 ng/hr と有意 ($P < 0.005$) な増加を認めた。

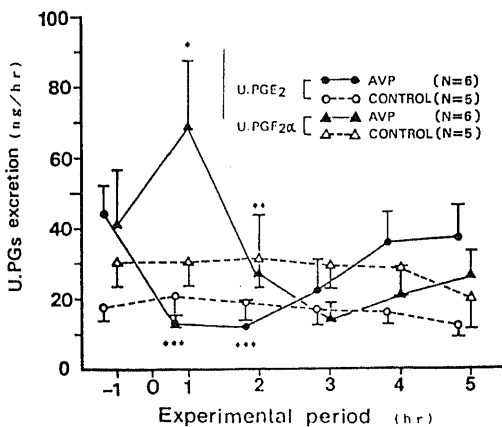


Fig. 2. Time course of urinary PGE₂ and PGF_{2α} excretion after AVP administration in comparison with those in controls. Each point and vertical bar are the mean \pm S. D. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.005$. Each P value refers to differences from the value of preadministration (at -1hr) in each group.

2 時間値は 27.8 ± 16.0 ng/hr となり、1 時間値に比べ有意 ($P < 0.001$) に低下し、3 時間値は 14.1 ± 3.1 ng/hr と更に下降傾向を示したが、4 時間値以降は上昇傾向となり、5 時間値は 26.4 ± 6.7 ng/hr と前値とほぼ同じ値となった。

AVP 群における PGE₂, PGF_{2α} の尿中排泄は対照群に比べかなり異ったパターンを示したので、両者の関係をより明らかにするため尿中 PGF_{2α}/PGE₂ 比を求め、その経時的変化について検討した。図 3 に示す

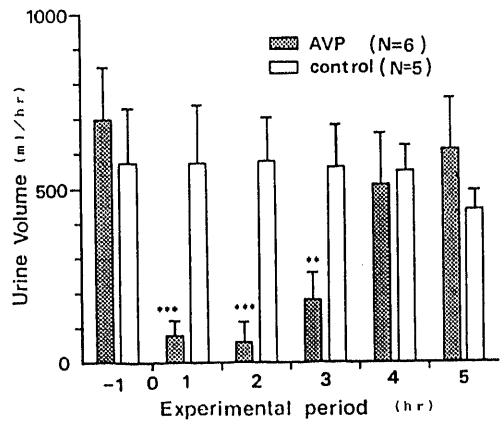


Fig. 1. Time course of urine volume after AVP administration in comparison with those in controls. AVP (5units) was administered i. v. at 0 hr. Each column and vertical bar are the mean \pm S. D. **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.005$. P values refer to differences from controls.

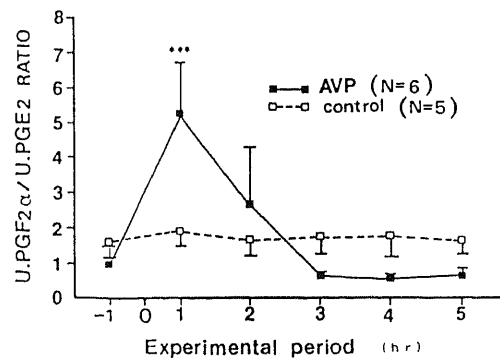


Fig. 3. Time course of the ratio of urinary excretion of PGF_{2α} to PGE₂ after administration of AVP in comparison with those in controls. Each point and vertical bar are the mean \pm S. D. ***, $p < 0.005$. P value refers to differences from the value of preadministration (at -1hr).

ように、対照群では、前値 1.6 ± 0.4 、1時間値 1.9 ± 0.4 、2時間値 1.7 ± 0.5 で、3時間以後も有意な変化は認められなかった。AVP 群では、前値 1.0 ± 0.5 で対照群と差がなかったが、1時間値は 5.3 ± 1.4 と約5倍に達する有意 ($P < 0.005$) な増加を示した。2時間値は 2.7 ± 1.6 、3時間値は 0.7 ± 0.1 と低下し、以後前値とほぼ同じレベルが続いた。

2. AVP および furosemide 併用時の尿量、 PGE_2 、 $PGF_{2\alpha}$ 尿中排泄量の経時的変化

AVP+F 群の尿量の変化を、AVP 群と対比して図4に示す。AVP+F 群の前値は 748 ± 193 ml/hr で、1時間値は 998 ± 219 ml/hr とやや増加傾向を示し、AVP 群における結果と比べ有意な差がみられた。2時間以後やや減少傾向が続いた。AVP 群でみられた1-3時間目における尿量の著しい減少はAVP+F 群は消失し、逆に1時間目にピークをもつ増加がみられた。

PGE_2 、 $PGF_{2\alpha}$ の尿中排泄量を、AVP 群と対比して図5に示す。

PGE_2 排泄量は、AVP+F 群では前値 30.5 ± 7.5 ng/hr で、1時間値は 32.5 ± 8.0 ng/hr とわずかに上昇傾向を示したが、2時間値は 11.8 ± 2.4 ng/hr と有意 ($P < 0.001$) に低下し、以後ほぼ同じ値が続いた。以上の如く、AVP 群で見られた1-2時間値における PGE_2 排泄の有意な低下は、furosemide を併用した場合認められなくなる点が注目される。

AVP+F 群の排泄量は、前値 34.2 ± 7.8 ng/hr、1時間値 30.3 ± 9.1 ng/hr、2時間値 19.2 ± 5.6 ng/hr と漸減傾向を示し、以後5時間値 17.4 ± 8.2 ng/hr まで

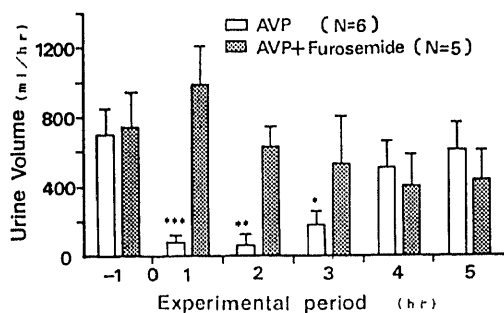


Fig. 4. Time course of urine volume after AVP+furosemide (F) administration in comparison with those in AVP alone. AVP (5units) and furosemide (40mg) were administered at 0 hr. Each column and vertical bar are the mean \pm S. D. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.005$. P values refer to differences from AVP alone.

ほぼ近似のレベルが持続した。AVP 群でみられた1時間目の有意な $PGF_{2\alpha}$ 排泄量の増加が見られなかった点に相異が認められた。

次に $PGF_{2\alpha}/PGE_2$ 比についてみると、図6に示すように、AVP+F 群では前値 1.5 ± 0.8 、1時間値 1.1 ± 0.5 、2時間値 1.6 ± 0.3 となり、以後の値にも有意な変動は見られなくなった。AVP 群の1時間値は $PGF_{2\alpha}/PGE_2$ 比の5倍に達する上昇を示したが、AVP+F 群ではこのような変化は全く認められなくなった。

3. AVP および nifedipine 併用時の尿量、 PGE_2 、 $PGF_{2\alpha}$ 排泄量の経時的変化

AVP+F 群における尿量の経時的変化を、AVP 群との対比で図7に示す。AVP+F 群の尿量は、前値 776 ± 171 ml/hr で、1時間値は 298 ± 131 ml/hr と有意 ($P < 0.01$) に減少し、2時間値は 190 ± 117 ml/hr と更に減少した。3時間値は 296 ± 147 ml/hr と増加傾向となり、5時間値では 642 ± 117 ml/hr と前値に復した。AVP+N 群の尿量の変化の特徴はAVP 群に類似していたが、尿量の減少する程度が軽減したといえる。

図8は、AVP+N 群における PGE_2 および $PGF_{2\alpha}$ の尿中排泄量の経時的変化を、AVP 群との対比で示す。AVP+N 群における PGE_2 の前値は 38.0 ± 12.9 ng/hr、1時間値 33.0 ± 8.7 ng/hr、2時間値 30.6 ± 5.7 ng/hr であり、3時間以後も含め有意な変化は見られなかった。AVP 群でみられた1-2時間値における PGE_2 排泄量の有意な低下は、AVP+N 群では認

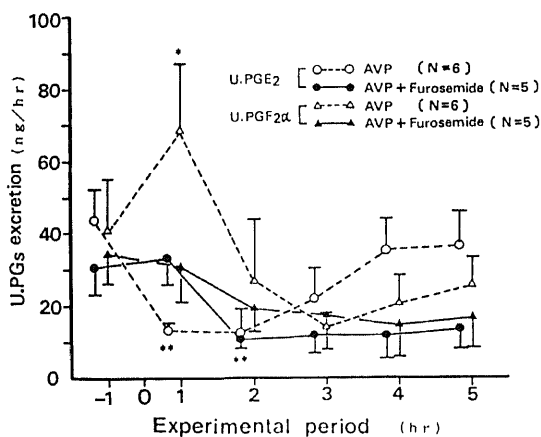


Fig. 5. Time course of urinary PGE_2 and $PGF_{2\alpha}$ excretion after AVP+F administration in comparison with those in AVP alone. Each point and vertical bar are the mean \pm S. D. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$. P values refer to differences from the value of preadministration (at -1hr) in each group.

められなかった。

PGF_{2α}の排泄量は、AVP+N 群の前値 43.1±13.1 ng/hr で、以後3時間目の底値 22.5±3.6 ng/hr に至るまで僅かに低下傾向を示したが、それ以後は漸増してほぼ前値に復した。AVP+N 群においても、AVP 群でみられた1時間目のPGF_{2α}のピークが認められなくなった。

次に、PGF_{2α}/PGE₂比の経時的変化についてみると、図9に示すごとく、AVP+N 群では前値 1.1±0.5、1時間値 1.3±0.6、2時間値 1.0±0.4 となり有意な変

化は認められなかった。AVP 群でみられた1時間値のピークはAVP+N 群では、認められなかった。

4. dDAVP 投与時の尿量、PGE₂、PGF_{2α} 排泄量の経時的変化

dDAVP 群における尿量の経時的変化を図10に示す。dDAVP 群の前値 668±112 ml/hr に対し、1時間値は 274±14 ml/hr、2時間値は 48±14 ml/hr と更に低下し(P<0.005)、3-5時間にかけても2時間値とほぼ同じレベルが持続した。dDAVP 群では、AVP 群に比べ抗利尿作用の発現が約1時間遅かったが、その

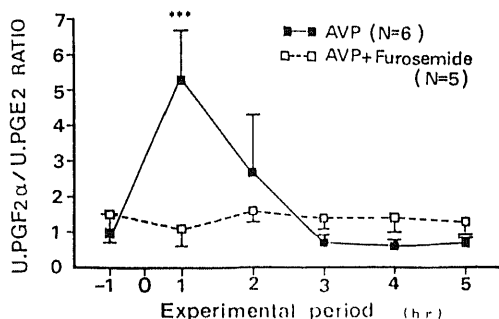


Fig. 6. Time course of urinary PGF_{2α}/PGE₂ ratio after AVP+F administration in comparison with those in AVP alone. Each point and vertical bar are the mean ± S. D. ***, p<0.005. P value refers to differences from the value of preadministration (at -1hr).

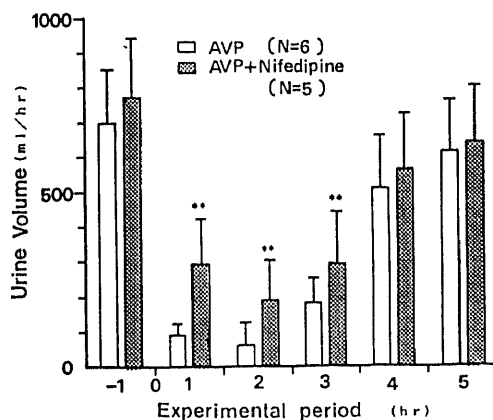


Fig. 7. Time course of urine volume after AVP+nifedipine (N) administration in comparison with those in AVP alone. AVP (5units) and nifedipine (10mg) were administered at 0 hr. Each column and vertical bar are the mean ± S. D. **, p<0.01. P values refer to differences from AVP alone in each period.

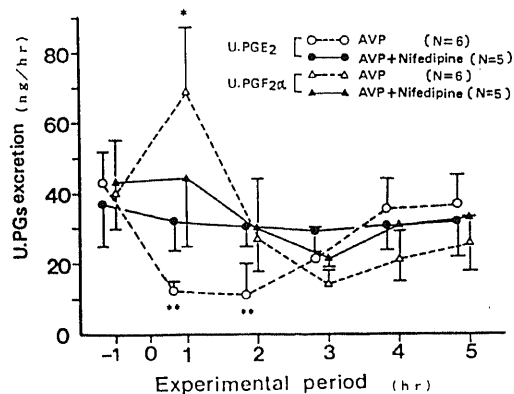


Fig. 8. Time course of urinary PGE₂ and PGF_{2α} after AVP+N administration in comparison with those in AVP alone. Each point and vertical bar are the mean ± S. D. *, p<0.05; **, p<0.01. P values refer to differences from the value of preadministration (at -1hr) in each group.

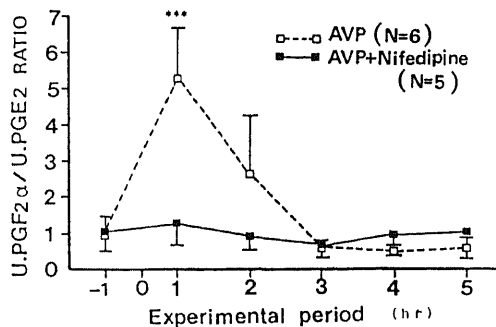


Fig. 9. Time course of urinary PGF_{2α}/PGE₂ ratio after AVP+N administration in comparison with those of AVP alone. Each point and vertical bar are the mean ± S. D. ***, p<0.005. P value refers to differences from the value of preadministration (at -1hr) in each group.

効果は長く3時間以上持続した。

PGE₂, PGF_{2α} 排泄量の变化を図11に示す。PGE₂排泄量は、dDAVP群で前値31.7±10.5 ng/hrに対し、1時間値は28.0±7.3 ng/hrと僅かな減少を示したが、2時間値は9.2±2.7 ng/hrと有意(P<0.005)に減少し、5時間値までほぼ同じ値が持続した。AVP群に比べ、やや効果の発現は遅かったが、その持続は長いという特徴が認められた。

PGF_{2α} 排泄量に関しては、dDAVP群の前値21.3±

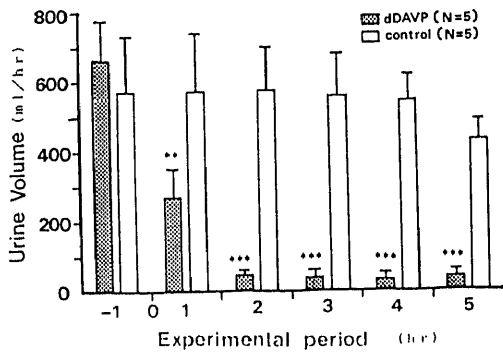


Fig. 10. Time course of urine volume after dDAVP administration in comparison with those in controls. dDAVP (2.5μg) was administered i.n. at 0 hr. Each column and vertical bar are the mean ± S. D. **, p<0.01; ***, p<0.005. P values refer to differences from the control value in each period.

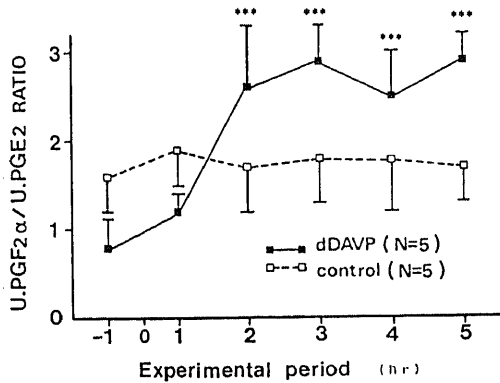


Fig. 12. Time course of urinary PGF_{2α}/PGE₂ ratio after dDAVP administration in comparison with those in controls. Each point and vertical bar are the mean ± S. D. ***, p<0.005. P values refer to differences from the value of preadministration (at -1hr) in each group.

5.0 ng/hr に対し、1時間値34.1±7.0 ng/hrと増加傾向が認められたが、有意ではなかった。2時間値は23.1±8.2 ng/hrで、3時間以後にも有意な変化は見

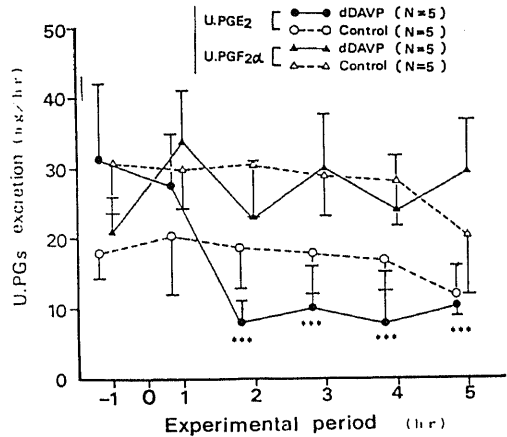


Fig. 11. Time course of urinary excretion of PGE₂ and PGF_{2α} after dDAVP administration in comparison with those of controls. Each point and vertical bar are the mean ± S. D. ***, p<0.005. P values refer to differences from the value of preadministration (at -1hr) in each group.

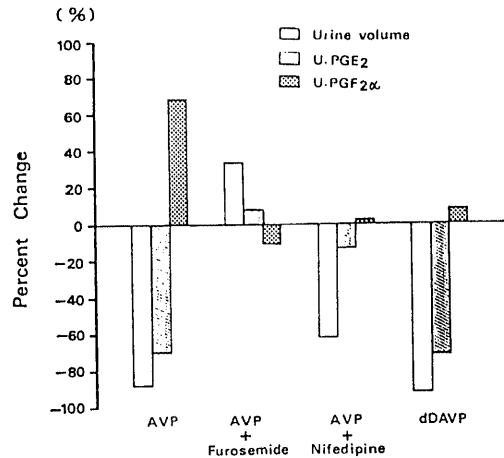


Fig. 13. Relationship between maximal changes in urine volume and those in urinary excretion of PGE₂ and PGF_{2α} by test substances in reference to the base line values. The heights of columns represent the per cent changes from the preadministration value of each group, which was calculated from:

$$\frac{\text{value at the maximal change} - \text{preadministration value}}{\text{preadministration value}}$$

×100

See text in detail.

られなかった。

図 12 は $PGF_{2\alpha}/PGE_2$ 比の変化を示す。dDAVP 群の前値は 0.8 ± 0.3 で、1 時間値は 1.2 ± 0.2 と僅かに上昇したが、2 時間値は 2.6 ± 0.7 と有意 ($P < 0.005$) に上昇し、以後 3 時間値は 2.9 ± 0.9 と上昇し、5 時間値まで有意な高値が持続した。

5. AVP 群, AVP+furosemide 群, AVP+nifedipine 群および dDAVP 群における尿量の変化と PGE_2 および $PGF_{2\alpha}$ 排泄量の変化との関係

各群における尿量の変化と PGs 排泄量の変化との関係を図 13 に示す。AVP 群, AVP+F 群および AVP+N 群については、それぞれの薬効が最大に発揮されていると思われる 1 時間値について、前値に対する変化率 (1 時間値 - 前値 / 前値 $\times 100$) で表わした。dDAVP 群については、2 時間値の前値に対する変化率を求めた。

まず AVP 群では、尿量の変化率は -88% であり、 PGE_2 の変化率は -70% であったが、 $PGF_{2\alpha}$ の変化率は $+69\%$ であった。 $PGF_{2\alpha}$ では、AVP 投与後の尿量や PGE_2 の減少とは逆の動きが認められた。次に、AVP+F 群では、尿量の変化率 $+33\%$ 、 PGE_2 の変化率 $+7\%$ に対し、 $PGF_{2\alpha}$ のそれは -11% であり、AVP 群でみられた結果とは、逆の関係を示した。AVP+N 群では、尿量の変化率 -62% 、 PGE_2 の変化率 -13% であり、 $PGF_{2\alpha}$ の変化率は $+2\%$ となり、AVP 群でみられた変化が軽減する傾向が観察された。dDAVP 群では、尿量の変化率 -92% 、 PGE_2 の変化率 -71% に対し、 $PGF_{2\alpha}$ のそ

れは $+8\%$ であり、AVP 群と同様、尿量や PGE_2 の変化率とは、反対の動きが観察された。

以上、 PGE_2 排泄量に関しては尿量と平行した変化が見られたが、 $PGF_{2\alpha}$ 排泄量の変化に関しては尿量との間に関係を見出すことはできなかった。

6. AVP 群, AVP+furosemide 群, AVP+nifedipine 群, dDAVP 群における血圧, 血清蛋白濃度, 尿中 Na 排泄量の経時的変化 (表 1)

血圧については、対照群では有意な変化はなく、AVP 群でも最大抗利尿時前値に比べ有意な増加はなかった。dDAVP 群でも抗利尿時に変化はみられなかった。AVP+F 群, AVP+N 群ともに有意な変化は認められなかった。

血清蛋白濃度については、対照群では経過中全く変化はみられなかった。AVP 群では、前値 7.0 ± 0.5 g/dl で、1 時間値 6.4 ± 0.6 g/dl であったが、前値に比べ有意な減少ではなかった。dDAVP 群では、前値 7.1 ± 0.5 g/dl、2 時間値 6.6 ± 0.8 g/dl で、前値に比べ有意な減少ではなかった。AVP+F 群, AVP+N 群でも経過中有意な変化はみられなかった。

尿中 Na 排泄量は対照群では有意な変化はみられなかった。AVP 群では、前値 12.5 ± 6.0 mEq/hr、1 時間値 8.0 ± 4.0 mEq/hr で、有意差は認められなかった。dDAVP 群では、前値 15.1 ± 5.7 mEq/hr で、2 時間値は 11.2 ± 4.2 mEq/hr で前値と比べ有意な減少ではなかった。AVP+F 群では、前値 13.0 ± 6.2 mEq/hr、1 時間値 15.3 ± 5.7 mEq/hr であったが、前値に比

Table 1. Time course of changes in the blood pressure, total serum protein and urinary sodium excretion during experiments

| | B.P. (mmHg) | | | | | | T.S.P. (g/dl) | | | | | | UNa·V (mEq/hr) | | | | | |
|-------------------------------|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|----------------|------|------|------|------|------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Control N=5 Mean ±SD | 120 | 122 | 118 | 116 | 120 | 124 | 6.8 | 7.1 | 6.9 | 6.6 | 7.0 | 7.1 | 10.6 | 11.2 | 11.3 | 10.8 | 12.1 | 10.2 |
| | 12 | 16 | 12 | 16 | 10 | 14 | 0.6 | 0.7 | 0.6 | 0.7 | 0.5 | 0.6 | 2.1 | 3.2 | 3.0 | 4.3 | 2.6 | 3.5 |
| AVP N=6 | 113 | 110 | 108 | 112 | 108 | 112 | 7.0 | 6.4 | 6.3 | 6.7 | 6.8 | 6.8 | 12.5 | 8.0 | 10.2 | 10.0 | 11.3 | 12.1 |
| | 17 | 10 | 8 | 12 | 7 | 10 | 0.5 | 0.6 | 0.5 | 0.6 | 0.5 | 0.8 | 6.0 | 4.0 | 5.1 | 5.2 | 4.2 | 5.6 |
| dDAVP N=5 | 118 | 120 | 118 | 115 | 122 | 120 | 7.1 | 7.0 | 6.6 | 6.7 | 6.8 | 6.6 | 15.1 | 15.0 | 11.2 | 11.4 | 12.5 | 12.0 |
| | 8 | 12 | 10 | 8 | 14 | 10 | 0.5 | 0.6 | 0.8 | 0.6 | 0.8 | 0.7 | 5.7 | 6.3 | 4.2 | 6.5 | 6.6 | 5.9 |
| AVP+Furosemide N=5 | 120 | 118 | 115 | 120 | 118 | 112 | 7.2 | 7.0 | 7.1 | 6.9 | 7.0 | 6.9 | 13.0 | 15.3 | 14.8 | 14.6 | 14.8 | 14.2 |
| | 15 | 8 | 10 | 12 | 10 | 10 | 0.8 | 0.8 | 0.6 | 0.6 | 0.5 | 0.7 | 6.2 | 5.7 | 6.0 | 5.8 | 5.4 | 5.5 |
| AVP+Nifedipine N=5 | 116 | 112 | 116 | 120 | 118 | 110 | 6.8 | 6.4 | 6.2 | 6.6 | 6.6 | 6.9 | 11.8 | 9.6 | 10.0 | 9.8 | 10.3 | 10.6 |
| | 10 | 8 | 8 | 10 | 10 | 8 | 0.4 | 0.5 | 0.4 | 0.5 | 0.6 | 0.8 | 5.0 | 4.6 | 4.0 | 4.8 | 5.1 | 4.9 |

Abbreviations: B.P., blood pressure (systolic); T.S.P., total serum protein; UNa·V, urinary sodium excretion; 0-5, experimental period (hour).

べて有意な増加ではなかった。AVP+N群では、前値 11.8 ± 5.0 mEq/hr, 1時間値 9.6 ± 4.6 mEq/hr で、有意な減少ではなかった。

7. AVP+nifedipine 群における尿中 Ca 排泄量の経時的变化 (表2)

尿中 Ca 排泄量は、前値 202 ± 48 μ Eq/hr に対し、1時間値 211 ± 71 μ Eg/hr であり有意な増加ではなかった。以後も観察を行った5時間まで有意な変化は認められなかった。

考 察

I. ADH と尿中 PGs との関係

AVP と腎 PGs との関係については、PGs が ADH に対し “counter-regulating” に働く系ではないかとする考えが有力である¹⁴⁾が、この見方に矛盾する成績¹⁵⁾も少なくない。PGs が ADH に対して拮抗的な系とみる考えの主な根拠として、次のような事実があげられる。

AVP の抗利尿作用は、集合管上皮の adenylylase cyclase を活性化し、cAMP 産生亢進、protein kinase の活性化、水透過性の亢進をきたすことにより発揮される。PGE₂ は、この ADH-sensitive adenylylase cyclase 活性に拮抗的に作用する¹⁶⁾。これらの結果は、ヒキガエルの膀胱膜¹¹⁾や腎の髄質間質細胞¹⁸⁾¹⁹⁾、集合尿管²⁰⁾の培養系など in vitro の実験系で示されたもので、これら細胞レベルでの実験結果からほぼ一致した結論が得られている。

PGE₂ には髄質血流を増加する作用があり、この作用により、いわゆる髄質の “wash-out” 効果が生じ counter-current 系に影響する。また、PGE₂ には Henle 係蹄での NaCl 再吸収を抑制する作用があるので、ADH の濃縮効果をあげるのに必要な、髄質の浸透圧勾配の形成を妨げる¹⁷⁾。このような腎の濃縮稀釈能に関する生理学的機能を介する PGs の抗 ADH 作用については、別々の実験結果をいくつか組み合わせて導びかれたもので、仮説的な部分が多く¹¹⁾¹⁶⁾、吟味すべき余地も多い。

ADH にはこのような PGE₂ 産生を刺激する作用がある。ADH 投与による PGs 産生に関しては、in vitro の実験もある¹¹⁾²¹⁾が、in vivo の実験の多くは尿中 PGs 変化の観察にもとづいて⁹⁾²²⁾。これらの結果は最も矛盾を含むものとなっている。即ち、ラットでは AVP の投与後 PG 産生の増加がみられるという成績²³⁾²⁴⁾²⁵⁾が多いが、イスでは AVP 投与後かえって PGE₂ が減少するとの報告¹⁰⁾が多い。またヒトでも、dDAVP 投与後尿崩症患者の PGE₂ 排泄の増加をみたという報告²⁶⁾もあるが、正常者での AVP 投与実験では、PGE₂ 排泄が減少したとの報告⁷⁾²⁷⁾もあり、相反する結果が少なくない。このように混乱した結果については、実験動物の種差⁷⁾、尿量の変化に伴う非特異的影響¹⁰⁾などが主に論じられているが、ADH の投与期間との関係を示唆する見解も、最近認められるようになった²⁸⁾。

今回著者が得た成績では、AVP および dDAVP のいずれについても、抗利尿作用が最も発現する時期に PGE₂ 排泄の低下がみられ、一方 PGF_{2 α} に関しては逆に有意な増加が観察された。この関係をよりはっきりさせるために、AVP 投与後、尿量の変化との関係を吟味してみた。その結果、PGE₂ 排泄量の変化は尿量の減少と関連していた。また、ADH の抗利尿効果が最大に発現している時期の PGF_{2 α} の動きはユニークで、尿量の減少とは逆に、最大の排泄量が観察された。即ち、PGF_{2 α} の排泄量に関しては、Kirschenbaum ら¹⁰⁾の言う尿量の変化に関連した PGs 排泄量の特異的変化という見方とは、一致しない結果であった。また、尿量の影響を除外する目的も含めて本研究では、尿中 PGF_{2 α} と PGE₂ の比を求め観察したが、この比は ADH 投与時の PGE₂ と PGF_{2 α} の相対的变化をより明確にする上で有用な指標と思われた。なお、腎臓での PGs 産生を評価する目的で、尿中 PGs の測定が用いられることが多い。これは尿中 PGE₂、PGF_{2 α} が腎臓由来で、腎臓での産生を反映しているという成績²⁹⁾に基づくもので、若干の問題点があるが、現在腎臓での PGs 産生の指標として最も広く用いられている方法であ

Table 2. Time course of changes in the urinary calcium excretion after AVP+nifedipine administration

| | Uca·V (μ Eq/hr) | | | | | |
|-----------------------|----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| AVP+Nifedipine N=5 | 202 \pm 48 | 211 \pm 71 | 198 \pm 55 | 203 \pm 85 | 210 \pm 77 | 200 \pm 83 |

Abbreviations: Uca·V, urinary calcium excretion, 0–5, experimental period (hour).

る。また Rathaus ら³⁰⁾は、尿中 PGE₂/PGF_{2α} を観察することにより、高血圧患者での PGs 代謝の異常と PGE₂-9-kete reductase (9KR) との関係について一連の研究を進めている。また Funaki ら³¹⁾は、急性腎不全など尿量の変化の激しい状態での PG 代謝の特徴を知る良い指標として PGF_{2α}/PGE₂ が有用であることを報告している。

II. AVP と PGF_{2α}

今回の得られた成績のうち、AVP 投与後の PGF_{2α} の変化が最も興味深いと考えられるが、従来の研究では PGE₂ に集点を合わせたものが主で、PGF_{2α} の動きに注目したものは殆んど見られない²²⁾²³⁾。AVP 投与後に見られた PGF_{2α} の変化が、どのような機序によるものかを知る目的で、AVP と同時に furosemide または nifedipine の併用を行い、それぞれの予想される薬理作用から解析を行って見た。furosemide による利尿作用発現の機序の一つとして、腎の 9KR 活性の抑制が報告されている³⁰⁾。9KR は、PGE₂ を直接 PGF_{2α} に変換する酵素とされている³¹⁾。従って、PGE₂ に対しては分解酵素の一つとなり、PGF_{2α} に対しては産生酵素の一つ、という事になる。furosemide 投与時の腎血流量の増加、利尿効果などが、furosemide による 9KR 活性の抑制、この結果として PGE₂ の分解低下、PGE₂ の蓄積が関係することを示す報告³²⁾がある。今回の著者の観察でも、AVP 単独投与時に見られた PGF_{2α} の増加および PGE₂ の減少が、furosemide の併用により相殺される結果となったので、AVP により活性化された 9KR が furosemide により相殺されたと考え、矛盾なく説明しうる。

次に、nifedipine の併用によっても、AVP 投与時に見られた PGF_{2α} および PGE₂ の変化が相殺され、変化が見られなくなった。ionophore A23187 など細胞内への Ca-influx を促進させる薬剤により PGs の産生が亢進し³³⁾、一方 verapamil などの Ca-channel blocker で PGs 産生が抑制される²¹⁾³⁴⁾ことが報告されている。verapamil を用いたラットでの報告が多いが、nifedipine²¹⁾やその他の Ca-channel blocker³⁴⁾についても、verapamil 類似の結果が報告されている。Ca-antagonist の作用は、今までの処、PGs 生成の最初のステップである細胞膜の phospholipase A₂ (PHA₂) の活性を抑制する効果とみられている³⁴⁾。nifedipine の作用点か PHA₂ の抑制だけとすると、PGE₂ および PGF_{2α} の共通の precursor であるアラキドン酸の供給が減少する結果、PGE₂、PGF_{2α} 両者の減少を伴う筈である。しかし、今回の成績では PGE₂、PGF_{2α} いずれにも著変を認めなかった。この結果の解釈は、今の処必ずしも明解ではないが、nifedipine が PHA₂ と共に AVP に

より活性化された 9KR に抑制的に作用したとき考えると、理解しやすい。Ca-channel blocker を用いての PGs 産生への影響、また 9KR に関する研究は、今までの処極めて限られたものしかない³¹⁾³²⁾ので、今後これらの解明が望まれる。

III. ADH の投与期間と PGs の関係

Dunn ら²⁸⁾は、AVP と PGs との関係を考える際、AVP の投与期間との関係を無視出来ないのではないかと極めて示唆に富む見解を発表している。即ち、短期間の実験では、AVP の PGs への効果は、主に血圧変化を介する髄質間質細胞の PHA₂ に対する影響による⁷⁾⁸⁾²⁵⁾が、ADH 投与期間が数日にわたる長期実験では、主に集合尿管の cyclooxygenase への影響が関係する²⁹⁾のではないかとしている。先に AVP に対する PGs の反応がラットとイヌ、正常人などで矛盾する結果が少なくないこと、ラットの場合長期実験が多く、イヌやヒトの場合短期間実験が多いことが、実験結果の矛盾の原因ではないかと思われる。AVP による PGs の反応を検討する際、投与期間の考慮と共にその結果として予想される PGs の代謝面での変化を追究することが是非必要ではないかと考える。またこのようなアプローチが種々の矛盾した実験結果を整理し理解する近道ではないかと考えられる。

ただ Beck ら¹⁹⁾は AVP の PGs に対する短期効果は血圧変化を介するのではないかとしているが、著者の今回の成績では AVP 投与後の血圧変化は認められなかった。髄質の浸透圧変化など、他の因子が関係していると考えている。Danon ら³⁵⁾は、浸透圧の変化がラットの乳頭における PGs 産生を刺激すると結果を報告している。

上述のごとく、AVP の短期投与効果と長期効果に相異があることが指摘されていることと関連して、いわゆる ADH に対する“escape”現象との関係について強い興味もたれる。ADH の投与を続けると、十分な ADH 作用下にも拘わらず、尿の浸透圧がかえって低下する、いわゆる“escape”現象の起こることが知られている¹¹⁾。ラットなどで、ADH による PGE₂ 産生亢進がみられるのは、多くは長期投与効果の場合で、このような場合で、このような場合に、PGE₂ による ADH に対し“counter regulating”に作用する“short-feedback”が腎内で起こるのは、合目的であるとも考えられる。一方、今回の ADH 投与により見られたような PGE₂ の減少、PGF_{2α} の増加という成績は、AVP による短期効果と考えたい。PGF_{2α} には血管に対する“vasoconstrictive”な作用の他、PGE₂ に拮抗的な作用面が少なくないと見られている⁸⁾。従って PGF_{2α} は腎内の血行動態に対する作用を含めて、

PGE₂とは反対の方向で腎に作用するのではないかと相像される。特に ADH の作用が必要とされる病態の初期においては、PGF_{2α} は ADH と協調する系としての作用効果をもつと考えたい。即ち、PGE₂ に AVP に対する counter regulating な役割があるとするれば、PGF_{2α} にはその反対方向での生理的意義を求めうるのではないかと考えられる。

結 論

AVP と腎 PGs との関係性を明らかにするため、水利尿下の健康成人を対象として、AVP, dDAVP, AVP+F, AVP+N を投与し、それぞれの実験条件下における PGE₂ および PGF_{2α} の尿中排泄量の変化を観察し、次の結論を得た。

1. AVP 群と dDAVP 群では PGs に与える効果の発現、持続に時間的な差がみられたが、各群に共通して、尿中の PGE₂ に対し PGF_{2α} の相対的増加が認められた。この PGs の変化は、AVP による血圧の変化などとは無関係で、抗利尿作用に関連した変化と理解された。

2. AVP に F を併用することにより、AVP 群でみられた尿量の変化および PGF_{2α}, PGE₂ の変化がともに認められなくなった。F には、腎で PGE₂ を直接 PGF_{2α} に変換する酵素 9KR 活性を抑制する作用があるので、AVP 投与による PGF_{2α} の相対的増加は、9KR 活性亢進と関係するものと理解された。次に、AVP に N を併用することによっても、AVP 群での PGF_{2α} の相対的増加が消失した。AVP の効果発現および PGs の産生には、細胞内への Ca-influx が必要であるが、N には細胞内への Ca-influx を抑制する作用があり、この作用を介して AVP の抗利尿作用および PGs 産生への抑制効果が生じたものと考えられた。

以上の成績から、AVP 作用に関連する PG として、従来考えられていた PGE₂ よりもむしろ PGF_{2α} に注目すべき動きがあることが示唆された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜りました恩師竹田亮祐教授に深謝致します。また終始温かい御指導、御教示を戴いた福井医科大学中央検査部黒田満彦教授に心から感謝いたします。

なお、本研究の要旨は、第 25 回日本腎臓学会総会（1982 年、東京）および Kyoto Conference on Prostaglandins（1984 年、京都）で報告した。

文 献

1) Romero, J. C. & Beierwaltes, W. H.: Renal prostaglandin in hypertension. *Mineral Electrolyte*

Metab., **6**, 90-104 (1981).

2) Gerber, J. G. & Nies, A. S.: The role of prostaglandins in the control renal hemodynamics. *Mineral Electrolyte Metab.*, **6**, 27-34 (1981).

3) Gerber, J. G., Olson, R. D. & Nies, A. S.: Interrelationship between prostaglandins and renin release. *Kidney Int.*, **19**, 816-821 (1981).

4) Horton, R.: Prostaglandins and the renin-angiotensin system. *Mineral Electrolyte Metab.*, **6**, 60-67 (1981).

5) Grenier, F. C., Rollins, T. E. & Smith, W. L.: Kinin-induced prostaglandin synthesis by renal papillary collecting tubule cells in culture. *Am. J. Physiol.*, **241**, F94-F104 (1981).

6) McGiff, J. C., Crowshaw, K. & Itskovitz, H. D.: Prostaglandins and renal function. *Federation Proc.*, **33**, 39-47 (1974).

7) Zipser, R. D., Little, T. E., Wilson, W. & Duke, R.: Dual effects of antidiuretic hormone on urinary prostaglandin E₂ excretion in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **53**, 522-526 (1981).

8) Zipser, R. D., Myers, S. I. & Needleman, P.: Stimulation of renal prostaglandin synthesis by the pressor activity of vasopressin. *Endocrinology*, **108**, 495-499 (1981).

9) Walker, L. A., Whorton, A. R., Smigel, M., France, R. & Frölich, J. C.: Antidiuretic hormone increases renal prostaglandin synthesis in vivo. *Am. J. Physiol.*, **235** (3), F180-F185 (1978).

10) Kirschenbaum, M. A. & Serros, E. R.: Effects of alterations in urine flow rate on prostaglandin E excretion in conscious dogs. *Am. J. Physiol.*, **238**, F107-F111 (1980).

11) Zusman, R. M., Keiser, H. R. & Handler, J. S.: Vasopressin-stimulated prostaglandin E biosynthesis in the toad urinary bladder. *J. Clin. Invest.*, **60**, 1339-1347 (1977).

12) 須藤治郎・村本弘昭・舟木直茂・黒田満彦・竹田亮祐: 尿崩症例における尿カリクレイン、プロスタグランジン (抄録). *日腎誌*, **24**, 1424-1425 (1982).

13) Funaki, N., Kuroda, M., Sudo, J. & Takeda, R.: Urinary prostaglandins and kallikrein the course of acute renal failure. *Prostagl. Leukotr. Med.*, **9**, 387-399 (1982).

14) Zusman, R. M.: Prostaglandins and water excretion. *Ann. Rev. Med.*, **32**, 359-374 (1981).

15) Herman, C. A., Zenser, T. V. & Davis, B. B.:

Comparison of the effects of prostaglandin I_2 and prostaglandin E_2 stimulation of the rat kidney adenylate cyclase/cyclic AMP system. *Biochem. Biophys. Acta*, **582**, 496-503 (1979).

16) **Gross, P.A., Schrier, R. W. & Anderson, R. J.**: Prostaglandins and water metabolism, A review with emphasis on in vivo studies. *Kidney Int.*, **19**, 839-850 (1981).

17) **Stokes, J. B.**: Effect of prostaglandin E_2 on chloride transport across the rabbit thick ascending limb of Henle. *J. Clin. Invest.*, **64**, 495-502 (1979).

18) **Zusman, R. M. & Keiser, H. R.**: Prostaglandin E_2 biosynthesis by rabbit renomedullary interstitial cells in tissue culture. *J. Biol. Chem.*, **252**, 2069-2071 (1977).

19) **Beck, T. R., Hassid, A. & Dunn, M. J.**: The Effect of arginine vasopressin and its analogs on the synthesis of prostaglandin E_2 by rat renal medullary interstitial cells in culture. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **215**, 15-19 (1980).

20) **Perez, A. G. & Smith, W. L.**: Use of monoclonal antibodies to isolate cortical collecting tubule cells; AVP induces PGE release. *Am. J. Physiol.*, **244**, C211-C220 (1983).

21) **Lieberthal, W. & Levine, L.**: Stimulation of prostaglandin production in rat glomerular epithelial cells by antidiuretic hormone. *Kidney Int.*, **25**, 766-770 (1984).

22) **Fejes-Toth, G., Naray-Fejes-Toth, A. & Frölich, J. C.**: Acute effects of antidiuretic hormone on urinary prostaglandin excretion. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **227**, 215-219 (1983).

23) **Dunn, M. J., Greely, H. P., Valtin, H., Kinter, L. B. & Beeuwkes III, R.**: Renal excretion of prostaglandin E_2 and $F_{2\alpha}$ in diabetes insipidus rats. *Am. J. Physiol.*, **235**, E624-E627 (1978).

24) **Beck, T. R., Hassid, A. & Dunn, M. J.**: Desamino-D-arginine vasopressin induces fatty acid cyclooxygenase activity in the renal medulla of diabetes insipidus rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **221**, 269-274 (1982).

25) **Walkdr, L. A. & Frölich, J. C.**: Dose-dependent stimulation of renal prostaglandin synthesis by deamino-8-D-arginine vasopressin in rats with hereditary diabetes insipidus. *J. Pharmacol. Exp.*

Ther., **217**, 87-91 (1980).

26) **Düsing, R., Herrmann, R., Glänzer, K., Vetter, H., Overlack, A. & Kramer, H. J.**: Renal prostaglandins and water balance; studies in normal volunteer subjects and in patients with central diabetes insipidus. *Clin. Sci.*, **61**, 61-67 (1981).

27) **Walker, R. M., Brown, R. S. & Stoff, J.S.**: Role of renal prostaglandin during antidiuresis and water diuresis in man. *Kidney Int.*, **21**, 365-370 (1981).

28) **Dunn, M. J., Beck, T. R., Kinter, L. B. & Hassid, A.**: The Effects of vasopressin and vasopressin analogues upon renal synthesis of prostaglandin. p151-166. *In* M. J. Dunn, C. Patrono & G. A. Cinotti (ed.), *Prostaglandins and the Kidney*. Plenum, New York, 1983.

29) **Frölich, J. C., Wilson, T. W., Sweetman, B. J., Smigel, M., Nies, A. S., Carr, K., Watson, J. T. & Oates, J. A.**: Urinary prostaglandins; Identification and origin. *J. Clin. Invest.*, **55**, 763-770 (1975).

30) **Rathaus, M., Bauminger, S. & Bernheim, J.**: Effect of furosemide on renal prostaglandins E_2 and $F_{2\alpha}$ in normal subjects and in patients with essential hypertension. *Isr. J. Med. Sci.*, **16**, 106-110 (1980).

31) **Stone, K. J. & Hart, M.**: Prostaglandin- E_2 -9-ketoreductase in rabbit kidney. *Prostaglandins*, **10**, 273-288 (1975).

32) **Stone, K. J. & Hart, M.**: Inhibition of renal PGE $_2$ -9-ketoreductase by diuretics. *Prostaglandins*, **12**, 197-207 (1976).

33) **Zenser, T. V., Herman, C. A. & Davis, B. B.**: Effects of calcium and A23187 on renal inner medullary prostaglandin E_2 synthesis. *Am. J. Physiol.*, **238**, E371-E376 (1980).

34) **Zenser, T. V., & Davis, B. B.**: Effects of calcium on prostaglandin E_2 synthesis by rat inner medullary slices. *Am. J. Physiol.*, **235**, F213-F218 (1978).

35) **Danon, A., Knapp, H. R., Oelz, O. & Oates, J. A.**: Stimulation of prostaglandin biosynthesis in the renal papilla by hypertonic mediums. *Am. J. Physiol.*, **234**, F64-F67 (1978).

Effects of Arginine Vasopressin and Deamino-8-D-Arginine Vasopressin on Renal Prostaglandin E_2 and $F_{2\alpha}$ Excretion Jiro Sudo, Department of Internal Medicine (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920 – J. Juzen Med. Soc., 95, 41–52 (1986)

Key words: antidiuretic hormone, prostaglandin E_2 , $F_{2\alpha}$ furosemide, nifedipine, PGE_2 9-keto reductase

Abstract

This study was intended to examine the effects of antidiuretic hormone (ADH) on renal prostaglandins (PGs) production, as conflicting data have been reported on the relationship between ADH and renal PGs. Changes in the urinary PGs excretion were studied in 5 groups consisting of 5 to 6 healthy volunteers under a water loaded state: (1) control group; (2) AVP-group, which received 5 units of arginine vasopressin (AVP) infusion for 30 min; (3) dDAVP-group, receiving 2.5 μ g deamino-8-D-arginine vasopressin (dDAVP); (4) 'AVP+F' -group, receiving 5 units AVP and 40mg furosemide (F); (5) 'AVP+N' -group, receiving 5 units AVP and 10mg nifedipine (N). Urinary PGs were determined by radioimmunoassay. In the AVP-group, the antidiuretic effect was maximal at 1 hr after AVP infusion, and urinary PGE_2 excretion was significantly ($p < 0.005$) decreased to 13.6 ± 1.6 ng/hr from 43.7 ± 8.1 ng/hr of the preadministration value. In contrast, $PGF_{2\alpha}$ excretion was significantly ($p < 0.05$) increased to 69.1 ± 18.3 ng/hr from 40.9 ± 15.0 ng/hr. Although the urinary excretion of PGE_2 was closely related to the urine volume after AVP administration, $PGF_{2\alpha}$ excretion was found to significantly increase despite a decrease in urine volume. The increment of $PGF_{2\alpha}$ excretion after AVP administration was more clearly demonstrated by comparing the ratio of urinary $PGF_{2\alpha}$ and PGE_2 , that is, it significantly ($p < 0.005$) increased to 5.3 ± 1.4 after AVP infusion from the preadministration value of 1.0 ± 0.5 . In the dDAVP-group, a similar increment in $PGF_{2\alpha}$ excretion was observed during 2-5 hrs of antidiuresis by dDAVP. In the 'AVP+F' -group, the increased $PGF_{2\alpha}$ excretion as seen in AVP-group was not observed. In the 'AVP+N' -group, the increase in $PGF_{2\alpha}$ excretion was also not noticed. As furosemide has an inhibitory effect on renal PGE_2 9-keto reductase (9KR) activity, the increment in $PGF_{2\alpha}$ excretion after AVP administration is considered to be related the stimulation of renal 9KR activity. It is suggested from the results of the 'AVP+N' -group that the increment in $PGF_{2\alpha}$ excretion after AVP administration is associated with a process of intracellular calcium uptake. The present study is a first report demonstrating the changes in renal $PGF_{2\alpha}$ metabolism in relation to ADH, although its role on water metabolism remains to be elucidated.