急性腎不全の経過中における尿中プロスタグランジン及びカリクレインの変化について

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: 舟木, 直茂
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7824

金沢大学十全医学会雑誌　第94巻　第5号　908－920 (1985)

急性腎不全の経過中における尿中プロスタグランジン及びカリクレインの変化について

金沢大学医学部内科学第二講座（主任：竹田亮祐教授）
舟　木　直　茂

(昭和60年9月24日受付)

乏尿性急性腎不全の回復過程における腎内のプロスタグランジン (prostaglandins, PGs) 及びカリクレインの関与を知る目的で，乏尿期から回復期に至る経過を追って，尿中のPGs及びカリクレインを測定した．虚血性の急性尿細管壊死と診断された患者10名（男8名，女2名）を対象とし，21名の健康人を対照にあてた．尿 PGE_2, $PGF_{2\alpha}$, $PGF_{2\alpha}$ 主要尿中代謝産物 ($PGF_{2\alpha}$-main urinary metabolite, $PGF_{2\alpha}$-MUM)，6-keto-$PGF_{1\alpha}$, およびトロンボキサン B_2 (thromboxane B_2, TXB_2) は，各々ラジオイムノアッセイで，又尿カリクレインは，発色性 tripeptide 基質を用いた水解活性で測定した．尿量と濃度の積で求められる尿 PGE_2 排泄量は，乏尿期には低値であったが，利尿開始後クレアチニン・クリアランスと平行して徐々に増加して正常化した．尿 PGE_2 濃度は全経過を通じて低値のままであった．尿 $PGF_{2\alpha}$ の排泄量は，乏尿期に低値であったが，利尿期間中に急速に正常化した．$PGF_{2\alpha}$ の濃度は，利尿開始期に最高値を示し，以後正常域内まで低下した．$PGF_{2\alpha}$ と PGE_2 の変化の特徴は，パラメーターとして尿中の $PGF_{2\alpha}/PGE_2$ 比をとることによって一層明らかとなった．即ち，$PGF_{2\alpha}/PGE_2$ 比は利尿開始期にピークを形成し，この時期に PGE_2 に対し $PGF_{2\alpha}$ の相対的増加が起こっていることが示された．このピークに先行して，尿カリクレイン濃度は最高値を呈し，腎のPGs代謝との密接な関連が示唆された．一方 $PGF_{2\alpha}$-MUM, 尿6-keto-$PGF_{1\alpha}$ 及び TXB_2 には，有意な変化が認められなかった．以上の結果は，乏尿から離脱する直前に腎内のカリクレイン－キニンとPGs系が密接な関連をもって急激に変化することを示唆している．

Key words oliguric acute renal failure, resolution of oliguria, urinary prostaglandins, $PGF_{2\alpha}/PGE_2$ ratio, urinary kallikrein.

急性腎不全は，急激に一日尿量が400 ml以下に低下し，この結果尿毒症症状が進展する病態であり，種々の成因により起こりうる．腎前性，腎性，腎後性に通常大別されるが，ここで対象とした症例は総て，腎虚血をきたす出来事が誘因となって急性腎不全に陥った患者である．急性腎不全の中には一部，乏尿を伴わない "nonoliguric" acute renal failure[1]と呼ばれる，特殊な病型があるが，本研究で扱った被検例は総て乏尿を伴う，いわゆる虚血性急性腎不全と呼ばれる病型の患者である．その病因については，1）腎血流量と糸球体濾過率の低下，2）尿細管腔の閉塞，3）糸球体濾液の尿細管での backleak，などが挙げられている[2]．ショックなどによりもたらされる腎血流量の低下が急性腎不全の引き金になっても，急性腎不全の維持期になると腎血流量がかなり改善しているにも拘らず，糸球体濾過率は低下したままの状態が持続する[2)3]．この糸球体濾過率低下の機序は機能的なものが主体と考えられ，レニン－アンジオテンシン系[4)~9]，PGs[10]，抗利尿ホルモン[8]などの vasoactive substance の異常との関係が種々検討されてきたが，まだ肯定的な一定の結論は引き出されていない．また尿細管腔閉塞，濾液の backleak なども，ヒトの急性腎不全の一部の病態を説明するに過ぎない．このように急性腎不全の病因については，なお不明の点が多く残され

Abbreviations: 9KR, prostaglandin E_2-9-ketoreductase; 9-OH-PGDH, 9-hydroxy-prostaglandin dehydrogenase; PG, prostaglandin; $PGF_{2\alpha}$-MUM, $PGF_{2\alpha}$-main urinary metabolite; TX, thromboxane.

ている現状である．

一方，近年，急性腎不全に対する治療法は進歩したが，その致死率はなお高い[11)12)]．体液バランス・血圧管理などの，急性腎不全の予防法の普及により，その発生頻度はかなり低下してきている[13)]が，一旦発生した急性腎不全に対する対策は殆ど対症的な域を出ていない現状であり，上記の高い致死率の一因になっているものと考えられる．急性腎不全には回復の可能性が多く残されているので，維持期，回復期の病態をより究明することにより，より効果的な治療を見出しうる可能性がある．しかしこれまでの急性腎不全に関する研究の殆どは発症の病態に集中し，回復期の病態に関する研究は極めて乏しい[14)~17)]．

本研究では，腎の血行動態の調節に密接な関係があると考えられ，近年注目されている PGs 及びカリクレインについて，急性腎不全の維持期から回復期の変化に重点を置いて観察した．

対象および方法

I．対　象

対象は Miller らの乏尿性急性腎不全の指標[18)]を満たす 10 症例（男性 8 名，女性 2 名）で，腎毒性物質や閉塞性腎障害の関与を除外しえた症例である．いずれも Fig. 1 に示すような急性腎不全の特徴的な経過で回復に至った．患者の年齢は，平均 50.8 才（22～72 才）であった．血液透析は，平均 8 回（0～24 回）施行された．

1 日尿量が 400 ml 以下の時期を乏尿期とし，これに続く利尿期については，多尿期とこれに先行する利尿開始期に便宜上分けて観察した．利尿開始期は，retrospective に見て，乏尿期から徐々に 100 ml/日以上尿量が増加し多尿に移行する比較的短い期間（2～3 日）とした．回復期は，クレアチニン・クリアランスの増加に対応する血清クレアチニン値の低下を認め始める時期を，その開始とした．

なお，本研究で用いた正常対照群は，男性 14 名，女性 7 名の計 21 名で，平均年齢 39.6 才（21～62 才）であった．いずれも，1 週間以上薬剤の服用がなく，また 2 日以上性行為を控えた健康者であった．

II．尿検体の採取及び保存

正常群の採尿は自排尿によったが，患者群の採尿は，留置用バルーン・カテーテルで行い，24 時間蓄尿し，尿量測定後，測定に供するまで，−20°C で凍結保存した．

III．測定方法

1．尿 PGE_2, $F_{2\alpha}$

尿 5 ml をギ酸で酸性化（pH 3.5）した後，酢酸エチル（5 ml×2）で抽出，次に Jaffe らの方法[19)]に従ってケイ酸カラムクロマトグラフィーにかけ PG(A＋B), PGE, PGF の 3 分画に分けた．PGE 分画は，さらに Zusman の方法[20)]によってアルカリ処理し PGB に変換させた．こうして分離された PGE_2, $PGF_{2\alpha}$ は，それぞれ［^{3}H］PGE-RIA キット，［^{3}H］$PGF_{2\alpha}$-RIA キット（Clinical Assays, Cambridge, Mass., USA）を用いてラジオイムノアッセイで測定した．測定の全行程を通じての回収率は，PGE_2 で 47%，$PGF_{2\alpha}$ で 42%であった．intraassay の変動係数は PGE_2 で 6.9%，$PGF_{2\alpha}$ で 7.4%，interassay の変動係数は PGE_2 で 9.8%，$PGF_{2\alpha}$ で 7.4%であった．なお測定値はすべて

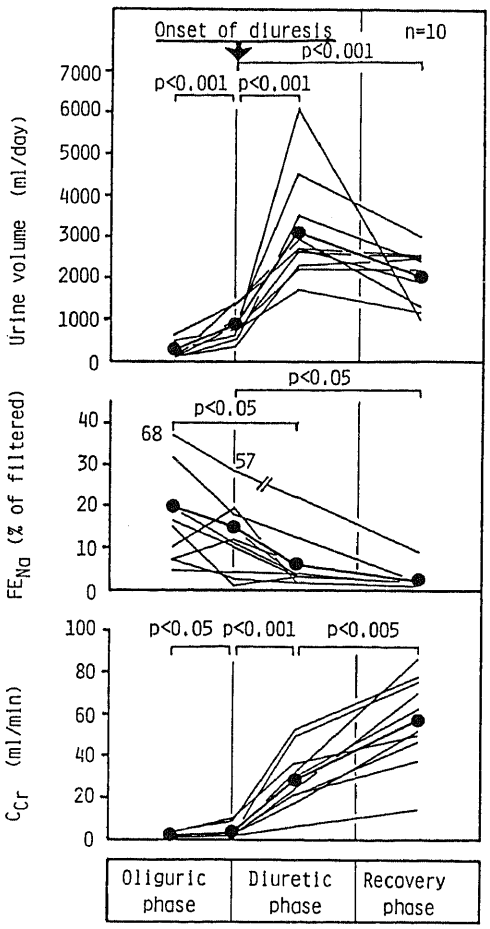

Fig. 1. Changes of major clinical parameters throughout the phases of acute renal failure: upper panel-urine volume, middle panel-fractional excretion of sodium, and lower panel-creatinine clearance. The thick line connecting solid circles indicates changes in mean values, and the thin lines indicate those of each case.

回収率で補正せずそのまま使用した.

2．$PGF_{2\alpha}$-MUM の測定

$PGF_{2\alpha}$-MUM 即ち 5α, 7α-dihydroxy-11-keto-tetranorprostane-1, 16 dioic acid は, Ohki らの方法[21)22)]に従って, $PGF_{2\alpha}$-MUM 抗血清と $PGF_{2\alpha}$-MUM-^{125}I-tyrosine methyl ester amide (小野薬品中央研究所提供)を使用して行った. intraassay と interassay の変動係数は, それぞれ 5.9%, 9.2%であった.

3．尿中 6-keto-$PGF_{1\alpha}$, TXB_2の測定

尿中 6-keto-$PGF_{1\alpha}$, TXB_2は, Güllner らの方法[23)]に従って抽出し, 各々トレーサーとして [^{3}H] 6-keto-$PGF_{1\alpha}$, [^{3}H] TXB_2(New England Nuclear, Boston, USA),そして各々に対応した抗体 (Immunalysis, Inc., Milton, USA) を用いて, ラジオイムノアッセイで測定した.

4．尿カリクレインの測定

尿カリクレインの活性は, 発色性 tripeptide 基質である S-2266 (Kabi Diagnostica, Stockholm, Sweden) を用い, Amundsen らの方法[24)]によって, 水解活性で測定した.

5．血液と尿の電解質及びクレアチニンの測定

オートアナライザーで行った.

6．統計学的分析

paired Student's *t*-test 及び相関分析を行った. 測定値は平均値 (M)±標準偏差 (S. D.) で表わし, $p<0.05$ 以下を有意差とした.

成　　績

I．急性腎不全の回復過程における臨床パラメーターの変化

Fig. 1 上段に示すように個々の症例によりある程度のバラつきはあったが, 全体の平均的な変化として要約すると次の如くである. 尿量は, 乏尿期 231±205 ml/日, 利尿期 3012±1355 ml/日, 回復期 2045±679 ml/日となった. 利尿開始期の尿量は 815±352 ml/日で, 利尿期に頂値を示して, 回復期で徐々に正常化した. Espinel[25)]に従って算出した fractional excretion of sodium (FE_{Na})は, Fig. 1 中段に示すように全例で乏尿期に 4 以上で, その後漸減し正常化した. 一方クレアチニン・クリアランスは, Fig. 1 下段に示すように, 乏尿期 1.1±1.1 ml/分, 利尿開始期 3.4±2.9 ml/分, 利尿期 28.4±14.4 ml/分, 回復期 56.5±21.7 ml/分と, 乏尿期殆ど 0 に近かったが, 利尿開始期から時間経過とともに急速に回復し, 急性腎不全に特徴的な回復経過を示した. 回復期においては, 1 例を除いて, 血中尿素窒素は 7～20 mg/dl, 血清クレアチニンは 0.7～1.2 mg/dl であった.

II．急性腎不全の回復過程における尿中 PG の変化

1．尿 PGE_2

正常対象群での尿 PGE_2排泄量は 271±150 ng/日で, Fig. 2 の影で示した範囲であった. 急性腎不全群の尿 PGE_2排泄量は, Fig. 2 に示すように, 乏尿期 25.9±21.9 ng/日, 利尿開始期 72.7±73.9 ng/日, 利尿期 178.5±75.0 ng/日, 回復期 198.2±87.0 ng/日であった. 急性腎不全の回復とともに, PGE_2排泄量は漸増する傾向がみられた. この動きは, クレアチニン・クリアランスと $r=0.603$ で正の相関 ($p<0.001$) を, また尿量とは $r=0.574$ で有意な正の相関 ($p<0.001$) を示した.

一方, PGE_2を尿中の濃度についてみると, Fig. 3 に示すように, 乏尿期に 1320 pg/ml と高値のみられた 1 例があったが, 他の症例は 52～151 pg/ml (平均 91.8 pg/ml) であり, 全経過を通じて正常域下限のものが多く, 大きな動きはみられなかった. Fig. 3 中影で示した部分は正常対照群であり, 201±97 pg/ml であった.

2．尿 $PGF_{2\alpha}$

対照群の尿 $PGF_{2\alpha}$ 排泄量は 310±189 ng/日で, Fig. 4 に影で示した. 急性腎不全群の尿 $PGF_{2\alpha}$ 排泄量も, 乏尿期には著明な低値がみられたが, 利尿開始期には既に正常化がみられた点, PGE_2と相異した傾向で

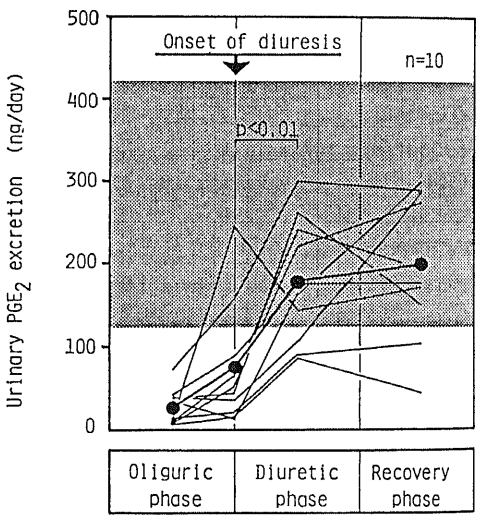

Fig. 2. Changes in urinary PGE_2 excretion throughout the phases of acute renal failure. The shaded area indicates the mean ± 1S. D. for normal controls. The thick line connected solid circles indicates changes in mean values; the thin lines, those of each case.

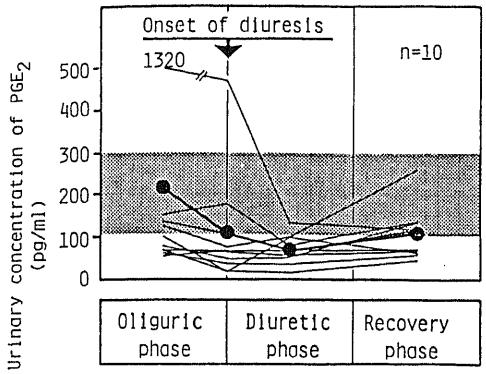

Fig. 3. Changes in urinary PGE_2 concentration throughout the phases of acute renal failure. The shaded area indicates the mean ± 1S. D. for normal controls. The thick line connected solid circles indicates changes in mean values; the thin lines, those of each case.

あった（Fig. 4）.

これを尿 $PGF_{2\alpha}$ 濃度についてみると，利尿開始期に既にピークを示す高値がみられ，回復期に比べても有意（$p<0.05$）に高かった．対照群の正常域は 254±157 pg/ml であった（Fig. 5）.

PGs の尿中排泄に関しては，尿量による影響が問題となっている[26)~29)]．そこで $PGF_{2\alpha}$ における変化を PGE_2 と比較し，更に尿量による“見かけ上”の変化を除外する意味で，両者の比，即ち $PGF_{2\alpha}/PGE_2$ を求めた（Fig. 6）.

尿 $PGF_{2\alpha}/PGE_2$ 比は，乏尿期には正常対照（1.31±0.66）の範囲にあったが，利尿開始期には急上昇を示し，乏尿期に比べ有意な上昇（$p<0.02$）が認められ，利尿期には下降傾向があったが高値が続き，回復期に

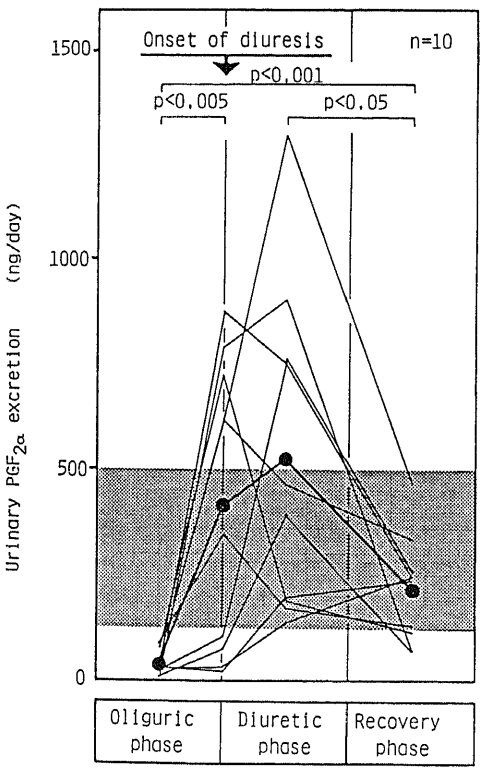

Fig. 4. Changes in urinary $PGF_{2\alpha}$ excretion throughout the phases of acute renal failure. The shaded area indicates the mean ± 1S. D. for normal controls. The thick line connected solid circles indicates changes in mean values; the thin lines, those of each case.

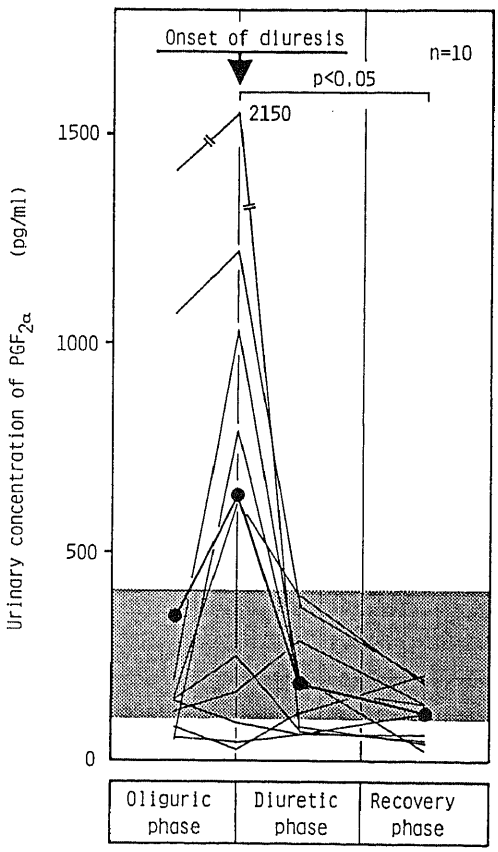

Fig. 5. Changes in urinary $PGF_{2\alpha}$ concentration throughout the phases of acute renal failure. The shaded area indicates the mean ± 1S. D. for normal controls. The thick line connected solid circles indicates changes in mean values; the thin lines, those of each case.

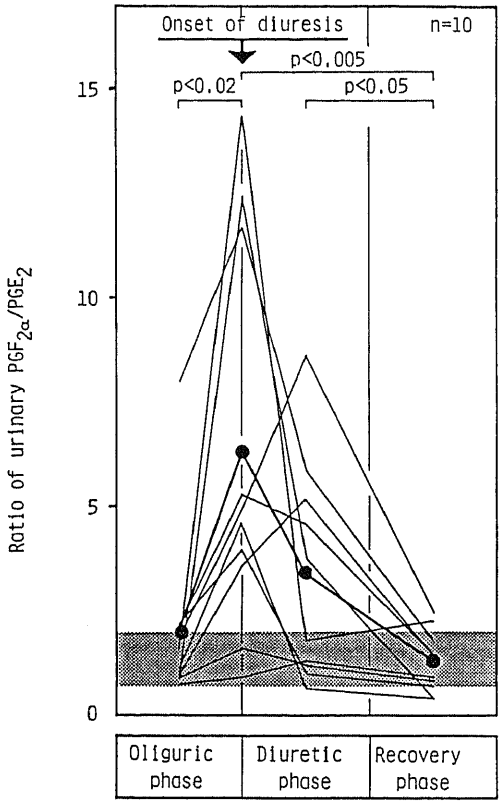

Fig. 6. Changes in the ratio of urinary $PGF_{2\alpha}/PGE_2$ throughout the phases of acute renal failure. The shaded area indicates the mean ± 1S. D. for normal controls. The thick line connected solid circles indicates changes in mean values; the thin lines, those of each case.

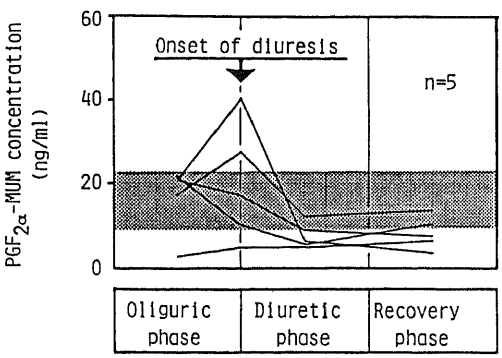

Fig. 7. Changes in $PGF_{2\alpha}$-MUM concentration throughout the phases of acute renal failure. The shaded area indicates the mean ± 1S. D. for normal controls. The thick line connected solid circles indicates changes in mean values; the thin lines, those of each case.

なりすべて正常化した.

$PGF_{2\alpha}$-MUM の濃度は 5 症例でのみ測定され, Fig. 7 に示すが, 尿 $PGF_{2\alpha}$ の濃度のように, 明らかな動きはみられなかった. 影の部分は正常域で, 16.3±7.2 ng/ml を示した.

3. 尿 6-keto-$PGF_{1\alpha}$

急性腎不全群では 4 症例でのみ測定されたが, 尿中濃度・排泄量のいずれに関しても, 一定の傾向が認められなかった. Fig. 8 は, 尿 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ 濃度についての結果である. 正常群の尿中濃度は, 433±114 pg/ml であった.

4. 尿 TXB_2

急性腎不全群では尿 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ が測定された 4 症例についてのみ尿 TXB_2が測定されたが, 尿中濃度・排泄量のいずれに関しても, 一定の傾向は認められなかった. Fig. 9 は, 尿中濃度について示した結果である. 正常群の尿中濃度は, 155±67 pg/ml であった.

III. 急性腎不全の回復過程における尿カリクレインの変化

正常群の尿中排泄量は 4.08±4.27 nkat/日, 尿中濃度は 3.09±3.15 pkat/ml であった. 急性腎不全群では 9 例で尿カリクレインの測定が行われたが, 排泄量に

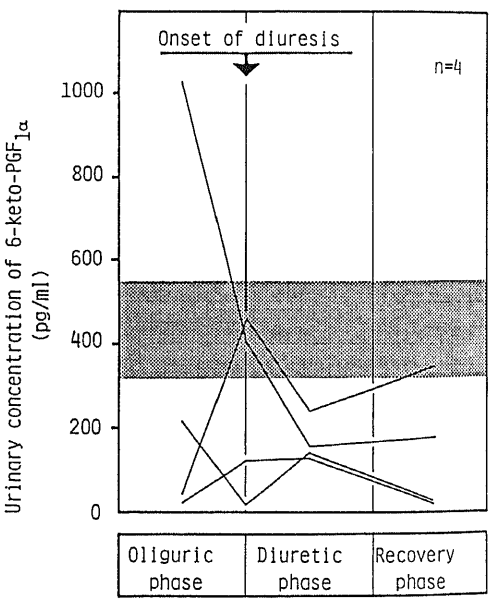

Fig. 8. Changes in urinary concentration of 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ throughout the phases of acute renal failure. The shaded area indicates the mean ± 1S. D. for normal controls. The thick line connected solid circles indicates changes in mean values; the thin lines, those of each case.

ついては一定傾向が認められなかった．しかし濃度の変化についてみると，尿 $PGF_{2\alpha}/PGE_2$ 比が高値を示す時期の直前に，高値がみられる傾向にあった (Fig. 10)．

考　　察

以上の結果の要点をまとめると，1）急性腎不全の回復過程で，尿 PGE_2 排泄量の漸増する傾向が認められた．この変化は，クレアチニン・クリアランス値や尿量と有意に相関する傾向にあった．2）これに対し，$PGF_{2\alpha}$ は PGE_2 と平行した動きではなく，回復の各時期に特徴的と思われる変動を示した．この特徴的変動は，$PGF_{2\alpha}$ と PGE_2 との比をとると，一層明確に表現できた．即ち，$PGF_{2\alpha}/PGE_2$ 比は，利尿開始期にピークを形成し，利尿期で漸減し，回復期に至り正常化することが観察された．3）尿中カリクレイン濃度に関しては，尿 $PGF_{2\alpha}/PGE_2$ 比のピークにやや先行する時期に高値が認められた．4）一方，$PGF_{2\alpha}$-MUM，尿中の 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ および TXB_2 などには，経過を通じて，特徴的と思われる変化は認められなかった．

以下，まず PG と急性腎不全との関係についての文献的知見を検討して，今回，著者が得た結果について考察を進めたい．

I．PGs と急性腎不全

急性腎不全の成因，病態に関し，強力な血管作用を有する PGs の意義を求めようとする多数の研究があるが，今日，まだ一定の結論は得られていない．腎で主に産生され血管作用の強い PGE_2 の産生障害が虚血性急性腎不全の成因ではないかとする考えは，Fine[30] や Oken[31] らの仮説に代表される．この仮説は，腎の虚血により髄質の PGs 産生部位や尿細管が障害を受ける結果，PGE_2 の産生低下，腎の血管系の攣縮，皮質血流の低下，乏尿など，一連の病態が生ずるのではないか，との考え方を骨子としている．このような連鎖的

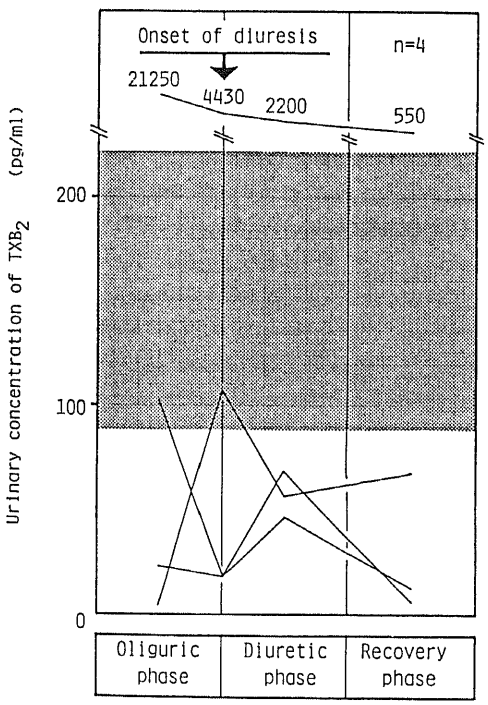

Fig. 9. Changes in urinary concentration of TXB_2 throughout the phases of acute renal failure. The shaded area indicates the mean ± 1S. D. for normal controls. The thick line connected solid circles indicates changes in mean values; the thin lines, those of each case.

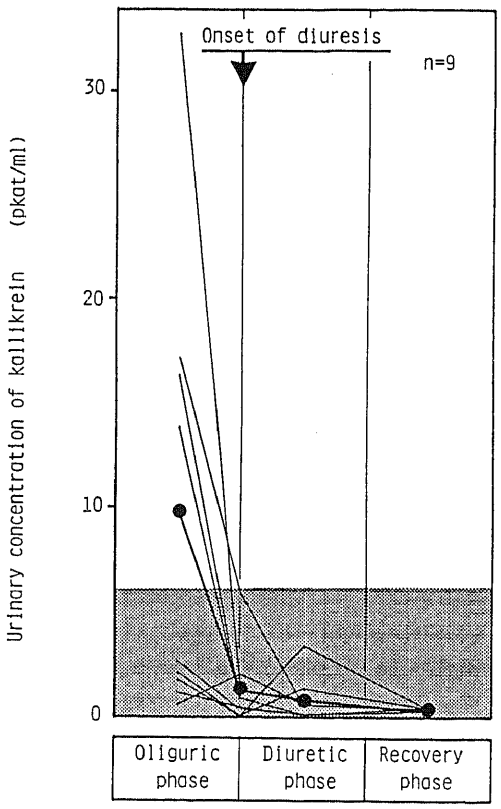

Fig. 10. Changes in urinary concentration of kallikrein throughout the phases of acute renal failure. The shaded area indicates the mean ± 1S. D. for normal controls. The thick line connected solid circles indicates changes in mean values; the thin lines, those of each case.

な病態生理を究明するアプローチとして，1）PGs産生抑制による腎機能の変化，2）急性腎不全に対するPGs投与の効果，3）急性腎不全時の腎組織や尿中のPGsの測定，などで種々の検討がなされている．

1)について，アスピリンやインドメサシンなどのPGs産生阻害剤を投与し，PGsの腎機能に対する役割を臨床的に推定した研究が多数報告されている．上記薬剤の常用量の投与によって，全身性エリテマトーデス[32]，うっ血性心不全[33]，非代償性肝硬変症[34]，脱水状態[35]などで，急性腎不全の発症例が報告されている．しかし，正常人にPGs産生阻害剤を投与しても，腎機能障害は一般に殆ど認められない[36)37]．一方，上記の疾患に合併した急性腎不全の症例では，PG産生阻害剤投与前の尿中PGE_2の排泄量は，むしろ正常以上の増加を示しているので，腎機能障害にPGsが積極的に関与した可能性が大体一致して示唆されている[32)~35]．

2)に関し，急性腎不全に対するPGE_2静脈内投与[38]や腎動脈内投与[39]を試みた実験では，改善効果は限られており必ずしも期待された成績は得られていない．一方Held[40]は，虚血による家兎の急性腎不全に対し，PGs産生細胞を含む腎髄質の皮下への自家移植を行い，腎不全に対する予防的効果が得られたと報告している．Lifschitzら[41]は，PGI_2を虚血性腎不全のラットに投与し，軽減効果が得られたことを報告している．このような効果の差は，PGの投与の時期や作用時間の違いによるものか又はPGE_2以外のPGsの関与を示唆するのかもしれない．

3)の急性腎不全時の腎組織や尿中のPGsを観察した報告には，臨床的研究は見当たらず，殆どが動物実験モデルで行った研究であり[10)42]，これらの結果も単純ではない．Torresら[10]は，家兎のグリセロール急性腎不全モデルの実験で，腎組織のPGE_2濃度はむしろ上昇していた結果から，腎PGE_2産生低下がこの種の急性腎不全の成因・維持に関係する可能性を否定し，PGE_2の上昇は，急性腎不全に伴う腎内血流分布や血行動態の異常を是正しようとする反応性変化ではないか，と推論している．一方，Benabeら[42]は，同じくグリセロールによる家兎の急性腎不全モデルで，腎組織内で血管攣縮作用の強いTXA_2の産生能亢進が認められたことを報告している．

結局，正常機能をもつ腎に対するPGE_2の役割ははっきりしないが，機能低下腎の機能維持に対してPGsが関係するのではないかと見られている．ヒトの急性腎不全に関してもPGsとの密接な関与が推定されているが，まだ一定の肯定的結論には至っていない．また，従来の研究は急性腎不全の発症や予防の観点から，主としてPGE_2を問題にしているが，PGE_2以外のPGsに関する研究は乏しく，更にPGsと急性腎不全の維持や回復との関連性については殆ど検討されていない．上述のような研究動機に基き，今回，著者は急性腎不全におけるPGs動態を検討するに至った．

II．尿中PGs排泄量の評価について

臨床例についてPGsと急性腎不全との関係を観察するのに制約があるので，本研究では尿中PGsを測定することにした．Frölichら[43]により尿中のPGE_2，$F_{2\alpha}$は腎に由来することが明らかにされ，腎でのPGs産生量を示す指標として，尿中PGE_2排泄量がしばしば用いられている．しかし排泄量は尿量などによる影響を無視しえないため，腎におけるPGs産生の指標としての信頼性を疑問視する意見[26)~29]もある．また，腎の病的状態における尿中PGE_2排泄量は，種々の修飾を受け，単純ではない．

本研究では，尿中PGE_2排泄量は，乏尿期に著しい低値をとり，漸増して利尿期及び回復期で正常化することが観察された．正常人では，尿のPGE_2の排泄量は尿量に比例し[26)~29]，濃度は尿量に逆比例するとされている[26]．急性腎不全を対象とした本研究でも，尿中PGE_2排泄量と尿量との間に有意な正の相関が得られた．しかし，尿PGE_2濃度に関しては，尿量との間に逆比例関係は認められず，全経過を通じて正常値以下の値が持続する傾向にあった．

Beckmanら[44]は，イヌで腎血流量を30分間50%低下させ，尿中PGE濃度は腎静脈血PGE濃度とほぼ一致して2倍に上昇したが，尿量と濃度の積で求められる尿中PGE排泄率については殆ど変化が認められなかったことを報告している．PGEの尿中への排泄は，能動的な分泌ではなく拡散が主要な機序とみられている[26)44]ので，上記のような場合，尿中の濃度の方が腎内におけるPGE_2の状態を正確に反映する可能性がある．特に急性腎不全のように，尿量の変化が大きい対象に関しては，排泄量よりも，濃度の方が腎内のPGsの状態をより正確に反映しうるのではないかと考えられる．

本研究で観察に用いた尿$PGF_{2\alpha}$とPGE_2との比は，両者の相対的な変化を示す指標としてのみならず，問題となる尿量という因子を消去しうる点，尿量変化の大きい急性腎不全におけるPGs動態の評価に誤差の入り難い指標を与えると思われる．

なお，尿中$PGF_{2\alpha}$-MUM，6-keto-$PGF_{1\alpha}$，TXB_2については，腎での産生をどの程度に反映しうるか，なお未解決の問題があるが，後で触れたい．

III．尿中$PGF_{2\alpha}$の変化について

$PGF_{2\alpha}$産生の経路については，アラキドン酸からPGH_2を経てendoperoxide reductaseにより生成さ

れる主要経路のほか，腎内で PGE_2 から PGE_2-9-keto-reductase (9KR) によって $PGF_{2\alpha}$ に変換される "shunt" 経路[45]の存在が知られている．一方，腎内では $PGF_{2\alpha}$ は 9-hydroxy-PG dehydrogenase (9-OH-PGDH) によって逆に PGE_2 にも変換される．腎には 9KR[45)~47)]と共に 9-OH-PGDH[48)49)]の両者が存在し，これらの活性は，cosubstrate として必要な NADH 又は NADPH，および $NADP^+$ 又は NAD^+ の存在量により決まるとされている[50]．つまり，腎内では，PGE_2 と $PGF_{2\alpha}$ とが相互に変換し合うという特殊な状態が存在するので，尿中 $PGF_{2\alpha}$ の変化については，上記の "shunt" 経路の考慮も必要となる．

Weber ら[51]は，家兎の実験で低食塩食に比べ高食塩食摂取時に腎の 9KR 活性が高く，これを反映して尿中 $PGF_{2\alpha}/PGE_2$ 比が高くなることを観察している．Rathaus ら[53)54)]は，正常人に低 Na 食を与えると尿中 $PGF_{2\alpha}/PGE_2$ 比が低下することを観察し，低塩では 9KR 活性が低下することを推定している．また，本態性高血圧症，特に低レニン性高血圧症では尿中 $PGF_{2\alpha}/PGE_2$ 比の上昇が観察されるので，9KR 活性の亢進があるのではないか，としている．Wernze ら[55]は，腹水を伴う非代償期の肝硬変症で，尿中 $PGF_{2\alpha}/PGE_2$ 比の上昇がみられたことから，Na 貯溜との関係を推定している．

急性腎不全と $PGF_{2\alpha}$ との関係について検討した成績は，著者の調べた限り全く認められない．急性腎不全では Na および水の体内貯溜が予想されるので，著者は 9KR 活性が $PGF_{2\alpha}$ 産生亢進の方向に偏移しているのではないかと考えている．

$PGF_{2\alpha}$ 増加の病態生理的意義は不明であるが，急性腎不全で利尿発現に向かう時期に，venoconstrictive な $PGF_{2\alpha}$[56)57)]を必要とする機序が存在するのかもしれない．Mason ら[17]は，ラットの虚血性急性腎不全モデルで，回復期に腎髄質外層のうっ血が消失し，これと相前後して，deep nephron の灌流と尿濃縮力の回復が起こることを観察している．本研究で認められた利尿開始期の $PGF_{2\alpha}$ 濃度の上昇は，$PGF_{2\alpha}$ の vena-constrictive な作用と関連して腎髄質のうっ血の是正，ならびに腎内血行動態の改善につながる現象も想像される．また，Fülgraff ら[58]は，$PGF_{2\alpha}$ には PGE_2 とは違って腎血流の変化を介さない電解質の排泄や free water clearance を増加させる作用があるとしている．

Ⅳ．尿中 $PGF_{2\alpha}$-MUM，6-keto-$PGF_{1\alpha}$，TXB_2 について

$PGF_{2\alpha}$-MUM の濃度については，5 例中 2 例で利尿開始期に上昇がみられたが，他の 3 例では一定の傾向は認められなかった．$PGF_{2\alpha}$-MUM は，$PGF_{2\alpha}$ が 15-OH-PGDH や PG-Δ^{13}-reductase により代謝され尿中に出現する主要代謝産物である[59]．従って 15-OH-PGDH 活性が最も高いとされる肺で強い代謝を蒙ると考えられ，腎 $PGF_{2\alpha}$ ばかりでなく，体内で代謝された全体量を反映している可能性が強い[60]．

PGI_2 は，血管抵抗の低下，腎血流量の増加など，強力な血管作動物質としての作用とともに，血小板凝集阻害作用，レニン分泌刺激作用を有することが知られ，急性腎不全の病態との関係が注目されている．Lifschitz ら[41]は，ラットの腎動脈結紮による虚血性腎不全モデルで，PGI_2 を静脈内に投与して，イヌリン・クリアランスの低下を著明に減弱できたと報告している．しかし，PGI_2 は半減期が 5 分と非常に短いため bioassay 以外の直接的測定は完成されておらず，通常，その安定な代謝産物である 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ の測定で代用されている．今回，著者が尿中 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ を測定した結果では，一定の結論を引き出すことは困難であった．尿中6-keto-$PGF_{1\alpha}$ は，全身の PGI_2 の代謝産物のわずか 10 数%を反映するに過ぎないとの報告[61]もあり，更に別の方法によるアプローチも必要と思われる．

次に，TXB_2 自身は生物学的活性は殆どないが，血小板凝集作用，血管攣縮作用の強い TXA_2 の代謝産物であり，半減期の短い TXA_2 の動きを知る指標として測定されている．尿中 TXB_2 についても，1 例では高値，他の 3 例では低値傾向と，一定の結果を得ることはできなかった．腎での TXB_2 産生亢進は，水腎症[62]，グリセロールによる家兎の急性腎不全[42]，ヒト移植腎の拒絶反応[63]などに際して認められることが知られている．このような事実から，TXB_2 の変動は最も期待を持った観察点の一つであったが，一定の結論は得られなかった．上記の腎病変と虚血性急性尿細管壊死の病態との相違によるものなのか，更に症例を重ね，別の角度からの検討が必要と考えている．

Ⅴ．尿カリクレインについて

尿カリクレインは，遠位尿細管で産生，分泌される[64)~67)]とされ，レニン，PG などとの密接な関連が注目されている．今回の急性腎不全における観察では，尿 $PGF_{2\alpha}$ 濃度が高値を呈する時期，又はそれにやや先行した時期に，尿カリクレイン濃度の高値が認められた点が興味深い．腎ではカリクレイン産生の多い部位が，9KR 活性の高い皮質[51]に一致することは，$PGF_{2\alpha}$ 産生亢進との関連性を示唆している．また，同じ皮質にある傍糸球体装置に由来する尿中レニン活性が，利尿開始に先行して高値をとり，利尿期以後に低下することが観察[9]されている．この観察成績を今回

著者の得た成績と合わせて考えると，急性腎不全においてはカリクレインとPG，さらにレニン系が密接に関連して変動することが示唆され，極めて興味深く思われた．

急性腎不全の回復過程に関する詳細な観察が極めて乏しいことは先にも触れたが，今回，著者は，急性腎不全の回復過程では$PGF_{2\alpha}$の動きが最も著しいことを明らかにした．さらにこの$PGF_{2\alpha}$の変化が，ややこれに先行するカリクレインの変動に連動している可能性を示唆した．それぞれのもつ病態生理的役割の解明は今後の課題と思われるが，急性腎不全の回復過程では，腎内で，PGs-kallikrein-renin-angiotensinが密接に関連して，血行動態の改善，利尿の発現に向かって変化していることを示唆する成績ではないかと理解した．

結　　論

虚血性乏尿性急性腎不全を呈した10症例を対象に，その回復過程に重点をおいて，尿中PGE_2，$PGF_{2\alpha}$，$PGF_{2\alpha}$-MUM, 6-keto-$PGF_{1\alpha}$, TXB_2及びカリクレインの変動を連続測定し，次の結論を得た．

1．PGE_2の尿中排泄量は，乏尿期の低値から腎不全の回復とともに漸増，正常化する傾向を示した．この変化とクレアチニン・クリアランスや尿量との間には正の相関がみられた．一方，尿PGE_2濃度は全経過中大きな変動はなく，低値の傾向にあった．

2．急性腎不全の回復過程においては，尿$PGF_{2\alpha}$の変化が最も特徴的で，尿$PGF_{2\alpha}$濃度は，利尿開始期にピークを示した．$PGF_{2\alpha}$優位の変化は，尿$PGF_{2\alpha}$/PGE_2比を指標とすると，より明らかとなった．

3．$PGF_{2\alpha}$-MUM，尿6-keto-$PGF_{1\alpha}$，尿TXB_2には，いずれも一定の傾向は認められなかった．

4．尿カリクレイン濃度の変化は，尿$PGF_{2\alpha}$/PGE_2比がピークを示す時期にやや先行して高値傾向を示した．

以上より急性腎不全の回復過程においては，腎内で，カリクレイン，PGsが密接な関連性をもって急激に変化し，利尿発現，腎機能の正常化に関与しているのではないかと考えた．

謝　　辞

稿を終えるにあたり，御指導と御校閲を賜った竹田亮祐教授ならびに，直接指導して頂いた福井医科大学黒田満彦教授（元金沢大学医学部第2内科助教授）に深謝します．

本論文の要旨は，第23回，第24回日本腎臓学会総会および第28回国際生理学会サテライト・シンポジウム（Stuttgart）で報告した．

文　　献

1） **Anderson, R. J., Linas, S. L., Berns, A. S., Henrich, W. L., Miller, T. R., Gabow, P. A. & Schrier, R. W.**: Nonoliguric acute renal failure. N. Engl. J.Med., **296**, 1134-1138 (1977).

2） **Stein, J. H., Lifschitz, M. D. & Barnes, L. D.**: Current concepts on the pathophysiology of acute renal failure. Am. J. Physiol., **234**, F171-F181 (1978).

3） **Hsu, C. H. & Kurtz, T. W.**: Renal hemodynamics in experimental acute renal failure. Nephron, **27** 204-208 (1981).

4） **Tu, W. H.**: Plasma renin activity in acute tubular necrosis and other renal diseases associated with hypertension. Circulation, **31**, 686-695 (1965).

5） **Kokot, F. & Kuska, J.**: Plasma renin activity in acute renal insufficiency. Nephron, **6**, 115-127 (1969).

6） **Hayes, J. M., O'Connell, J. M. B., Siegel, L., Pryce, F. H. & Schreiner, G. E.**: Renal renin and renin release in acute renal failure in the rat. Fed. Proc., **27**, 629 (1968).

7） **Brown, J. J., Gleadle, R. I., Lawson, D. H., Lever, A. F., Linton, A. L., MacAdam, R. F., Prentice, E., Robertson, J. I. S. & Tree, M.**: Renin and acute renal failure: Studies in man. Br. Med. J., **1**, 253-258 (1970).

8） **Hofbauer, K. G., Konrads, A., Bauereiss, K., Möhring, B., Möhring, J. & Gross, F.**: Vasopressin and renin in glycerol-induced acute renal failure in the rat. Circ.Rec. **41**, 424-428 (1977).

9） **Haley, W. E. & Johnson, J. W.**: Measurement of urinary renin activity by radioimmunoassay: Sequential studies in acute renal failure in man. Nephron, **20**, 273-285 (1978).

10） **Torres, V. E., Romero, J. C., Strong, C. G., Wilson, D. M. & Walker, V. R.**: Renal prostaglandin E during acute renal failure. Prostaglandins, 8, 353-360 (1974).

11） **Kjellstrand, C. M., Ebben, J. & Davin, T.**: Time of death, recovery of renal function, development of chronic renal failure and need for chronic hemodialysis in patients with acute tubular necrosis. Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs, **27**, 45-50 (1981).

12） **Butkus, D. E.** : Persistent high mortality in

acute renal failure. Arch. Intern. Med., **143**, 209-212 (1983).

13) **Schrier, R. W.**: Acute renal failure. JAMA, **247**, 2518-2525 (1982).

14) **Oken, D. E., DiBona, G. F. & McDonald, F. D.**: Micropuncture studies on the recovery phase of myohemoglobinuric acute renal failure in the rats. J. Clin. Invest., **49**, 730-737 (1970).

15) **Finn, W. F. & Chevalier, R. L.** : Recovery from postischemic acute renal failure in the rat. Kidney Int., **16**. 113-123 (1979).

16) **Karlberg, L., Källskog, Ö., Norlén, B. J. & Wolgast, M.**: Postischemic renal failure. Intrarenal blood flow and functional characteristics in the recovery phase. Acta Physiol. Scand., **115**, 1-10 (1982).

17) **Mason, J., Torhorst, J. & Welsch, J.**: Role of the medullary perfusion defect in the pathogenesis of ischemic renal failure. Kidney Int., **26**, 283-293 (1984).

18) **Miller, T. R., Anderson, R. J., Linas, S. L., Henrich, W. L., Berns, A. S., Gabow, P. A. & Schrier, R. W.**: Urinary diagnostic indices in acute renal failure. A prospective study. Ann. Intern. Med., **89**, 47-50 (1978).

19) **Jaffe, B. M., Behrman, H. R. & Parker, C. W.**: Radioimmunoassay measurement of prostaglandins E, A, and F in human plasma. J. Clin. Invest., **52**, 398-405 (1973).

20) **Zusman, R. M.**: Quantitative conversion of PGA or PGE to PGB. Prostaglandins, **1**, 167-168 (1972).

21) **Ohki, S., Hanyu, T., Imaki, K., Nakazawa, N. & Hirata, F.**: Radioimmunoassays of prostaglandin $F_{2\alpha}$ and prostaglandin $F_{2\alpha}$-main urinary metabolite with prostaglandin-^{125}I-tyrosine methylester amide. Prostaglandins, **6**, 137-148 (1974).

22) **Ohki, S., Imaki, K., Hirata, F., Hanyu, T. & Nakazawa, N,**: Radioimmunoassay of main urinary metabolite of prostaglandin $F_{2\alpha}$. Prostaglandins, **10**, 549-555 (1975).

23) **Güllner, H. -G., Cerletti, C., Bartter, F. C., Smith, J. B. & Gill, J. R. Jr.**: Prostacyclin overproduction in Bartter's syndrome. Lancet, **2**, 767-769 (1979).

24) **Amundsen, E., Putter, J., Friberger, P., Knos, M., Larsbraten, M. & Claeson, G.**: Methods for the determination of glandular kallikrein by means of a chromogenic tripeptide substrate, p83-95. *In* S. Fujii, H. Moriya & T. Suzuki (ed.), Kinins II Biochemistry, pathophysiology, and clinical aspects, Adv. Exp. Med. Biol., 120A. Plenum Press, New York, 1979.

25) **Espinel, C. H.**: The FE_{Na} test. Use in the differential diagnosis of acute renal failure. JAMA, **236**, 579-581 (1976).

26) **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).

27) **Kaye, Z., Zipser, R., Hahn, J., Zia, P. & Horton, R.**: The effect of urine volume on renal prostaglandin (PGE) excretion in man. Clin. Res., **27**, 62A (1979).

28) **Lifschitz, M. D., Patak, R. V., Rosenblatt, S. G. & Stein, J. H.**: Water diuresis stimulates renal prostaglandin E excretion in the dog. Clin. Res., **27**, 422A (1979).

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

30) **Fine, L. G.**: Acquired prostaglandin E_2 (medullin) deficiency as the cause of oliguria in acute tubular necrosis. A hypothesis. Isr. J. Med. Sci., **6**, 346-350(1970).

31) **Oken, D. E.**: Role of prostaglandins in the pathogenesis of acute renal failure. Lancet, **1**, 1319-1322 (1975).

32) **Kimberly, R. P., Gill, J. R., Jr, Bowden, R. E., Keiser, H. R. & Plotz, P. H.**: Elevated urinary prostaglandins and the effects of aspirin of renal function in lupus erythematosus. Ann. Intern. Med., **89**, 336-341 (1978).

33) **Walshe, J. J. & Venuto, R. C.**: Acute oliguric renal failure induced by indomethacin: Possible mechanism. Ann. Intern. Med. **91**, 47-49 (1979).

34) **Zipser, R. D., Hoefs, J. C., Speckart, P. F., Zia, P. K. & Horton, R.**: Prostaglandins: Modulators of renal function and pressor resistance in chronic liver disease. J. Clin. Endocrinol. Metab., **48**, 895-900 (1979).

35) **McCarthy, J. T., Torres, V., Romero, J. C.,**

Wochos, D. N. & Velosa, J. A. : Acute intrinsic renal failure induced by indomethacin. Role of prostaglandin synthetase inhibition. Mayo Clin. Proc., **57**, 289-296 (1982).

36) Muther, R. S. & Bennett, W. M.: Effects of aspirin on glomerular filtration rate in normal humans. Ann. Intern. Med., **92**, 386-387 (1980).

37) Carmichael, J. & Shankel, S. W. : Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandins and renal function. Am. J. Med., **78**, 992-1000 (1985).

38) Werb, R., Clark, W. F., Lindsay, R. M., Jones, E. O. P., Turnbull, D. I. & Linton, A. L.: Protective effect of prostaglandin [PGE_2] in glycerol-induced acute renal failure in rats. Clin. Sci. Mol., **55**, 505-507 (1978).

39) Mauk, R. H., Patak, R. V., Fadem, S. Z., Lifschitz, M. D. & Stein, J. H.: Effect of prostaglandin E administration in a nephrotoxic and a vasoconstrictor model of acute renal failure. Kidney Int., **12**, 122-130 (1977).

40) Held, E.: Protective effects of renomedullary autotransplants upon the course of postischemic acute renal failure in rabbits. Kidney Int., **10**, S-201-S-207 (1976).

41) Lifschitz, M. D. & Barnes, J. L. : Prostaglandin I_2 attenuates ischemic acute renal failure in the rat. Am. J. Physiol., **247**, F714-F717 (1984).

42) Benabe, J. E., Klahr, S., Hoffman, M. K. & Morrison, A. R.: Production of thromboxane A_2 by the kidney in glycerol-induced acute renal failure in the rabbit. Prostaglandins, **19**, 333-347 (1980).

43) 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).

44) Beckman, M. L. & Zehr, J. E.: Partition of PGE between renal venous plasma and urine during renal ischemia. Prostaglandins, **9**, 721-736 (1975).

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

46) Lee, S. -C., Pong, S. -S., Katzen, D., Wu, K. -Y. & Levine, L. : Distribution of prostaglandin E 9-ketoreductase and types I and II 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in swine kidney medulla and cortex. Biochemistry, **14**, 142-145 (1975).

47) Korff, J. & Jarabak, J.: Partial isolation and characterization of the 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase and 9-ketoprostaglandin reductases in rabbit kidney. Prostaglandins, **20**, 111-125 (1980).

48) Hassid, A., Sebrosky, A. & Dunn, M. J.: Metabolism of prostaglandins by human renal enzymes: Presence of 9-hydroxyprostaglandin dehydrogenase activity in human kidney. Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res., **11**, 499-504 (1983).

49) Moore, P. K. & Hoult, J. R. S.: Prostaglandin metabolism in rabbit kidney. Identification and properties of a novel prostaglandin 9-hydroxydehydrongenase. Biochim. Biophys. Acta, **528**, 276-287 (1978).

50) Limas, C. J.: Selective stimulation of venous prostaglandin E 9-ketoreductase by bradykinin. Biochim.Biophys. Acta, **498**, 306-315 (1977).

51) Weber, P. C., Larsson, C. & Scherer, B.: Prostaglandin E_2-9-ketoreductase as a mediator of salt intake-related prostaglandin-renin interaction. Nature, **266**, 65-66 (1977).

52) Rathaus, M., Podjarny, E., Weiss, E., Ravid, M., Bauminger, S. & Bernheim, J.: Effect of chronic and acute changes in sodium balance on the urinary excretion of prostaglandin E_2 and $F_{2\alpha}$ in normal man. Clin. Sci., **60**, 405-410 (1981).

53) Rathaus, M., Bauminger, S. & Bernheim, J.: Effect of furosemide of 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).

54) Rathaus, M., Korzets, Z. & Bernheim, J.: The urinary excretion of prostaglandins E_2 and $F_{2\alpha}$ in essential hypertension. Eur. J. Clin. Invest., **13**, 13-17 (1983).

55) Wernze, H., Müller, G. & Goerig, M.: Relationship between urinary prostaglandin (PGE_2 and $PGF_{2\alpha}$) and sodium excretion in various stages of chronic liver disease. Adv. Prostaglandin Thromboxane Res., **7**, 1089-1096 (1980).

56) Terragno, D. A., Crowshaw, K., Terragno, N. A. & McGiff, J. C.: Prostaglandin synthesis by bovine mesenteric arteries and veins. Circ. Res., **36**

and **37** (Suppl. I), I-76-I-80 (1975).

57) **Wong, P. Y. -K., Terragno, D. A., Terragno, N. A. & McGiff J. C.**: Dual effects of bradykinin on prostaglandin metabolism: Relationship to the dissimilar vascular actions of kinins. Prostaglandins, **13**, 1113-1125 (1977).

58) **Fülgraff, G. & Brandenbusch, G.**: Comparison of the effects of the prostaglandins A_1, E_2, and $F_{2\alpha}$ on kidney function in dogs. Pflügers Arch., **349**, 9-17 (1974).

59) **Granström, E. & Samuelsson, B.**: On the metabolism of prostaglandin $F_{2\alpha}$ in female subjects. J. Biol. Chem., **246**, 5254-5263 (1971).

60) **Granström, E.**: Minireview: Radioimmunoassay of prostaglandins. Prostaglandins, **15**, 3-17 (1978).

61) **Rosenkrantz, B., Kitajima, W. & Frölich, J. C.**: Relevance of urinary 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ determination. Kidney Int., **19**, 755-759 (1981).

62) **Morrison, A. R., Nishikawa, K. & Needleman, P.**: Unmasking of thromboxane A_2 synthesis by ureteral obstruction in the rabbit kidney. Nature, **267**, 259-260 (1977).

63) **Foegh, M. L., Winchester, J. F., Zmudka, M., Helfrich, G. B., Cooley, C., Ramwell, P. W. & Schreiner, G. E.**: Urine i-TXB_2 in renal allograft rejection. Lancet **2**, 431-434 (1981).

64) **Nustad, K. & Rubin, I.**: Subcellular localization of renin and kininogenase in rat kidney. Br. J. Pharmacol., **39**, 87-98 (1970).

65) **Scicli, A. G., Carretero, O. A., Hampton, A., Cortes, P. & Oza, N. B.**: Site of kininogenase secretion in the dog nephron. Am. J. Physiol., **230**, 533-536 (1976).

66) **Ørstavik, T. B., Nustad, K., Brandtzaeg, P. & Pierce, J. V.**: Cellular origin of urinary kallikreins. J. Histochem. Cytochem., **24**, 1037-1039 (1976).

67) **Ørstavik, T. B. & Inagami, T.**: Localization of kallikrein in the rat kidney and its anatomical relationship to renin. J. Histochem. Cytochem. **30**, 385-390 (1982).

Changes of Urinary Prostaglandins and Kallikrein in the Course of Acute Renal Failure

Naoshige Funaki, Department of Internal Medicine (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920 — J. Juzen Med. Soc., **94**, 908—920 (1985)

Key words: acute renal failure, resolution of oliguria, urinary prostaglandins, $PGF_{2\alpha}/PGE_2$ ratio, urinary kallikrein

Abstract

To examine the role of prostaglandins (PGs) and the kallikrein system in the recovery from acute renal failure (ARF), serial changes in urinary PGs and kallikrein were determined from the onset of ARF until the recovery. Ten patients (8 males and 2 females) studied had acute tubular necrosis of the vasomotor type. To establish a normal control range, 21 healthy subjects (14 males and 7 females) were studied. Urinary PGE_2, $PGF_{2\alpha}$, the $PGF_{2\alpha}$-main urinary metabolite ($PGF_{2\alpha}$-MUM), 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ and thromboxaneB_2 (TXB_2) were measured by radioimmunoassay. Urinary kallikrein was assayed by measuring hydrolytic activity using a chromogenic tripeptide substrate. Total urinary PGE_2 excretion in a day was low in the oliguric phase and gradually restored to normal, which was well parallel with the increase in creatinine clearance in the course. Urinary PGE_2 concentrations, however, remained low throughout the course. Total urinary $PGF_{2\alpha}$ excretion in a day was low in the oliguric phase, but it was acutely normalized during the diuretic phase. Urinary $PGF_{2\alpha}$ concentration showed the highest value at the onset of diuresis, and decreased to the normal range in the course. A distinction between the

changes in $PGF_2\alpha$ and PGE_2 was clearly demonstrated when the ratio of urinary $PGF_2\alpha/PGE_2$ was taken as a parameter; a ratio was peaked at the onset of diuresis, indicating a relative increase in $PGF_2\alpha$ production at this time. Prior to this peak, urinary kallikrein concentrations showed the highest value, suggesting a close relation with renal prostaglandin metabolism. On the other hand, changes in $PGF_2\alpha$-MUM, 6-keto-$PGF_1\alpha$ and TXB_2 were not significant. These results indicate that there may be an interlocking acute alteration of renal kallikrein-prostaglandins system occurring immediately before the resolution of oliguria.