

# 本態性高血圧症におけるProstaglandin Aとナトリウム代謝に関する研究

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/2297/8690">http://hdl.handle.net/2297/8690</a>

## 本態性高血圧症における Prostaglandin A とナトリウム代謝に関する研究

金沢大学医学部第二内科学講座（主任：竹田亮祐教授）

遠山 龍彦

（昭和52年8月2日受付）

本論文の要旨は第16回日本循環器学会北陸地方会，第21回日本腎臓学会西部々会，第16，17，18回日本腎臓学会総会において発表した。

Prostaglandin (PG) のA群またはE群 (A/E) の薬理作用から推定される効果は，ナトリウム(Na) 排泄作用であり，PGA/E が腎髄質間質細胞に生理的に存在することなどを考慮すると，これらの物質はいわゆる“Na 利尿ホルモン”と類似した性格ないし密接な関係をもつ可能性<sup>1)~3)</sup>が問題となる。

一方，本態性高血圧症 (EHT) の成因を，PGA/E のような血管拡張作用と Na 排泄的な生物活性とを同時に有する物質の欠損という観点から考え，一元的に解釈しようとする試みもなされている<sup>4)5)</sup>。

本研究はこのような腎の“降圧-Na排泄系”としてのPGA/E の生理的な役割りを更に明らかにしようとして企てられたもので，特にそのNa排泄系としての特徴を知ることに重点を置いた。

まず，正常血圧者 (NT) 群と EHT 群について，I. 外因性 PGA<sub>2</sub> を投与して，その利尿作用の特徴を検討した。次に，II. 内因性 PG の役割りを確かめるために，1. PG 合成阻害剤投与前後で，食塩水負荷時の Na 利尿の変化を検討し，更に，2. 食塩摂取量と血漿 PG 値との関係を検討した。

これらの観察によって，著者はPGA/E の生理的作用は外因性PGA<sub>2</sub>を投与した際にみられる薬理的効果から推測されるものとは著しく相異したものであるとの考えをもつに至った。

えられた成績は，PG の生理的役割りを追求するためには，PG を腎性「Na排泄系」とみる従来の考えとはむしろ正反対の観点からのアプローチが必要なることを示唆している。

### 実験対象

未治療の EHT 群を観察の中心とし，必要に応じて NT 群を対照として検討した。

EHT 群は高血圧の精査を目的として金沢大学第二内科及び高岡市民病院内科に入院した患者のうち，種々の検索の結果，腎機能その他に合併症を有しないことが確認された症例である。NT 群には心，腎，肺，内分泌機能及び電解質などに異常を認めないものを選んだ。

高血圧の基準は，早朝安静臥床で収縮期圧150mmHg 以上，拡張期圧90mmHg 以上のいずれか一方または双方を満たすものとした。食塩摂取量は，特にことわらない限り，1日食塩12g・(Na 約200mEq) とした。

各実験における観察対象は常に同一ではないので，それぞれの実験成績の初めに記載した。

### 実験方法

#### I. 外因性 Prostaglandin (PG) A<sub>2</sub> の作用

##### 1. PGA<sub>2</sub> の投与方法及び投与量

実験当日朝は禁食とし，生食水に溶解したPGA<sub>2</sub> (小野薬品中央研究所提供) を定速注入装置を用い，最大注入量約0.3ml/min 以下の速度で経静脈的に微量投与した。

先ず，PGA<sub>2</sub> の投与量と尿量の変化との関係を知る目的で，基礎状態及びPGA<sub>2</sub> を段階的に漸次増量した際の尿量をそれぞれ15分間隔で2回宛観察した。観察期間中は膀胱尿を採取し，尿量，浸透圧及び尿中

Na 排泄率を測定した。

この実験より、PGA<sub>2</sub> 0.25-0.30 $\mu$ g/kg/min の降圧下量が実験目的に適した量であることがわかったので、原則としてこの投与量を用いた。詳細は各々の成績の項に記載した。

## 2. 利尿の解析

hydropic な条件下において、降圧下量のPGA<sub>2</sub> を投与した際の利尿作用を解析した。

即ち、午前8時1.0lを飲水させ、60分後に更に200mlの水を追加投与した後30分毎に2回採尿し、基礎値とした。ここで更に200mlの飲水を追加し、微量定速注入器にてPGA<sub>2</sub> 0.25~0.30 $\mu$ g/Kg/min を1時間にわたり注入し、30分間隔で2回採尿した。それぞれの尿量を正確に測定し、対照及び注入時の各中間点で採血した血清と共に、それぞれの浸透圧、Na、K及びクレアチニン値を測定した。

## 3. 総交換可能 Na (Nae) 及び体液組成の測定

2. で述べたPGA<sub>2</sub> の利尿作用の解析を目的とした実験を行う前日に、Nae 及び体液組成の測定を施行した。

循環血漿量 (PV)、Nae、体内総水分量 (TBW) は、それぞれ、<sup>131</sup>I-Albumin、<sup>22</sup>NaCl、<sup>3</sup>T<sub>2</sub>O を用いて測定した<sup>6)</sup>。

また、PV、細胞外液量 (ECF)、Nae、TBW 及び Lean body mass (LBM) は次式より求めた。

$$PV = \frac{\text{投与 } ^{131}\text{I 総カウント}}{\text{投与10分後血漿 } ^{131}\text{I カウント}}$$

$$ECF = \frac{\text{投与 } ^{22}\text{Na 総カウント}}{\text{投与15分後血漿 } ^{22}\text{Na カウント}}$$

$$Nae = \frac{\text{投与 } ^{22}\text{Na 総カウント} - 24\text{時間尿中排泄 } ^{22}\text{Na カウント}}{\text{投与24時間後血漿 } ^{22}\text{Na カウント/血漿 Na 値}}$$

$$TBW = \frac{\text{投与総 } ^3\text{T カウント} - 24\text{時間尿中排泄 } ^3\text{T カウント}}{\text{投与24時間後血漿 } ^3\text{T カウント}}$$

$$LBM = 1/0.732 \times TBW$$

なお、PGA<sub>2</sub> 投与時の Na 利尿反応と Nae 及び体液組成との関係を観察するに際して、Na 利尿の変化を単位時間、単位ネフロン当りの Na 排泄率の増加率 ( $\Delta U_{NaV}/GFR$ ) で表わした。その算出は次式による。

$$\frac{\Delta U_{NaV}}{GFR} = \frac{PGA_2 \text{ 投与時の Na 排泄率}(U_{NaV}/GFR)}{PGA_2 \text{ 投与前の Na 排泄率}(U_{NaV}/GFR)} \times 100(\%)$$

## 4. 腎内血行動態の測定

当朝朝食とし、300ml飲水1時間後、糸球体濾過率 (GFR) 及び腎血漿流量 (RPF) 測定用にチオ硫酸リーダ (Thio) 及びパラアミノ馬尿酸 (PAH) を加えた5%ブドウ糖液の注入を開始し、その30分後より15分毎2回採尿し基礎値とした。続いて、PGA<sub>2</sub> 0.2~0.4 $\mu$ g/Kg/min の投与を行い、更に、0.7~

1.5 $\mu$ g/Kg/min に増量した。微量定速注入装置により総投与容量は20ml以内にとどめた。この間15分間ずつ2回、計4回留置カテーテルで膀胱尿を採取し、尿量、尿中 Na 濃度、Thio、及び PAH を測定した。

血圧は5分間隔で上肢で測定した。また、血清 Na 濃度、血中 Thio、及び PAH 濃度はPGA<sub>2</sub> 投与前及びPGA<sub>2</sub> 投与時の各中間点で測定した。なお、排泄された尿量と等量の水を30分毎に経口的に補充した。

腎血管抵抗 (renal vascular resistance; RVR) は次式より求めた。

$$RVR = \frac{P_A - P_V}{ERBF} \times 1328 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$$

P<sub>A</sub>: 平均血圧、P<sub>V</sub>: 腎静脈圧 (≒10mmHg)、ERBF: 有効腎血流量。

## II. 内因性 Prostaglandin

### 1. 食塩水負荷時の Na 利尿反応に対する PG 合成阻害剤の影響

まず、Indomethacin (IDMC) 非投与時に高張食塩水負荷試験を施行し、その Na 排泄態度を観察した。

高張食塩水負荷試験: 試験前日午後5時に夕食を摂取した後は禁飲禁食とし、午後9時より当日の午前9時までの12時間蓄尿を試験前の対照とした。午前9時静臥状態で5%食塩水を体表面積1m<sup>2</sup>当り100mlの割合で25分間で終了する速度で静脈内に投与した。点滴開始より85分間を正確に測定し、この間の尿を全部採取し分時尿量を求めた。この際の血清及び尿中の Na、K 及びクレアチニン値を測定した。

次いで、同一症例に徐放性 IDMC を1日75~100mg 7日間3~4分割投与し、7日目に IDMC 投与前に行ったのと同様な方法で高張食塩水負荷試験を施行した。この際、当朝の安静臥床時血圧及び体重を測定し、IDMC 投与前と比較検討した。また、食塩水負荷開始1時間前に、更に、IDMC 坐薬50mgを直腸内に追加投与した。

### 2. 血漿PGsの測定

早朝空腹時の安静臥床に採取した末梢静脈血について、Radioimmunoassay (RIA) にて血漿 PG を測定した。

ヘパリン化採血後直ちに3,000rpm、10分間血漿を遠心分離し、測定まで-20°Cに凍結保存した。

血漿 PGs の測定は Jaffe らの方法<sup>7)</sup> に準じて行った。方法を要約すると、血漿1.0mlに<sup>3</sup>H-PGA<sub>2</sub>20 $\mu$ l (約2,000cpm. を含む) を回収率測定用に添加し、石

油エーテルで中性脂肪を除去した後、酢酸エチル、イソプロパノール及び  $N/10HCl$  3 : 3 : 1 に混合した抽出液を加え、PG を酢酸エチル層へ抽出した。次に、抽出液を乾固後、珪酸カラムでベンゼン、酢酸エチル (60 : 40)、メタノール系溶媒で、メタノール添加により生ずる極性の差により、PGA、E 及び F 分画に各々分離した。PGA 及び E はアルカリ処理により PGB に変換後、Clinical Assay 社の抗  $PGB_1$  血清を用いて、RIA 法により測定した。

血漿 PGA の RIA にあたっては、予め、次の点を確かめた。

まず、血漿の抽出分離過程における添加 $^3H$ - $PGE_1$  の PGA 分画への移行は10%以下であること、即ち抽出過程における酸性化による  $PGE$  から  $PGA$  への変換の程度は僅少であり、 $PGE$  分画には添加  $PGE$  の80%以上が認められることを確認した。

抽出分離全過程を通じて、同一血漿に添加された $^3H$ - $PGA_1$  の回収率は $57.4 \pm 5.9\%$  ( $n=8$ )であった。また、本法によるプールの血漿の測定内誤差は $10.8\%$  ( $n=$

5) で、測定間誤差は $15.0\%$  ( $n=5$ )であった。

抗 $PGB_1$ 血清の各PGに対する結合特異性については  $PGB_2$ ,  $A_1$ ,  $A_2$  及び  $E_1$  で各々、17.0, 14.8, 1.7 及び0.43%の交叉反応を示し、今回使用した抗 $PGB_1$ 血清の特異性が確認された。

## 成 績

### I. $PGA_2$ 投与時の利尿の解析

#### 1. $PGA_2$ 投与量と Na 利尿

年齢15才から60才 (平均30.7才) までの NT群6例と、27才より67才 (平均44.9才) までの EHT群11例について、水制限下の状態で、 $PGA_2$  を経静脈的に漸増しながら投与した際の Na 排泄率 ( $U_{Na}V$ ) と投与量との関係は Fig. 1 のような成績であった。

EHT 群では、 $10 \sim 20 \mu g/min$  附近から  $U_{Na}V$  の増加をみた。この時点では降圧効果は殆んど認められなかったが、 $PGA_2$  の投与量を約  $30 \mu g/min$  以上に増加すると、次第に降圧効果が出現し、一方、 $U_{Na}V$  はプラトーに達する傾向が認められた。

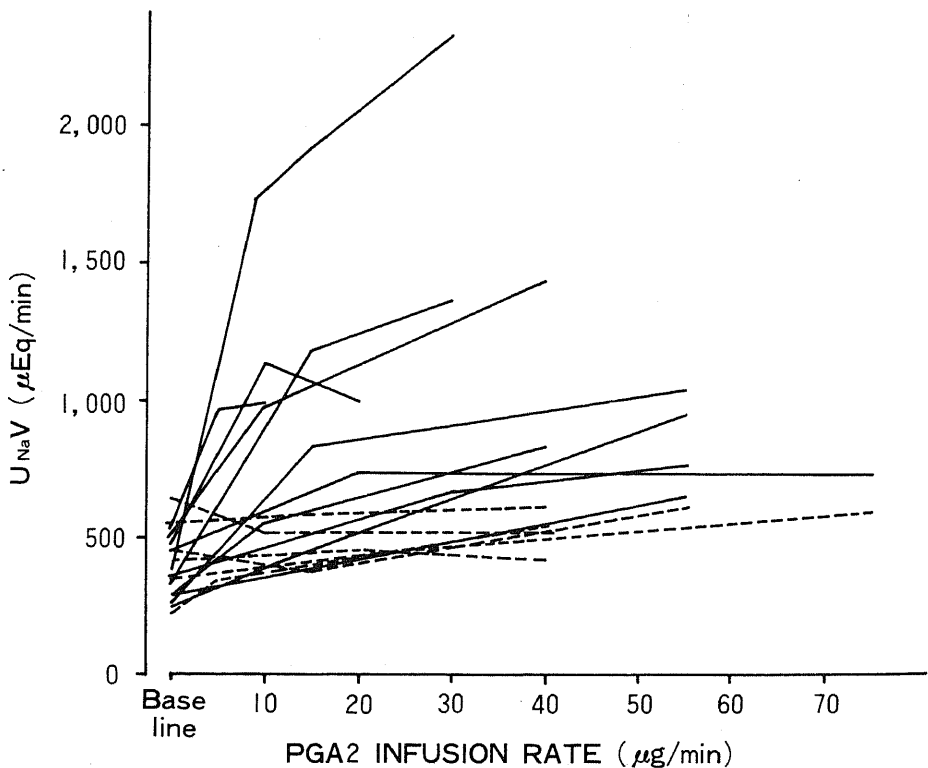


Fig. 1. Effect of  $PGA_2$  infusion on sodium excretion rate.

Solid lines represent patients with essential hypertension and interrupted lines represent normal controls.

NT 群では、PGA<sub>2</sub> を投与しても U<sub>Na</sub>V の増加は殆んど認められず、EHT 群でみられた傾向と大きく相異した。

## 2. 利尿の解析

年齢27才より67才(平均46.6才)の EHT 14例のうち、十分な水利尿状態がえられた10例について、PGA<sub>2</sub>の降圧下量投与時の利尿の特徴を示すと思われる各パラメーターの変化を Table 1 に一括した。

解析はクリアランス法によったので、集合管及び ADH の影響を最小にするため十分な水利尿の条件とした。

即ち、尿量(V)は6.9より14.5ml/min に増加し、糸球体濾過率100ml当りの Na 排泄率は280.4から690.2 $\mu$ Eq/min へと著しく増加した。この際、Na 濾過量(F<sub>Na</sub>)及び Na 再吸収量(T<sub>Na</sub>)には殆んど変化を認めなかった。一方、Na 濾過量に対する排泄率を示す U<sub>Na</sub>V/F<sub>Na</sub> はPGA<sub>2</sub> 投与により2.0%から4.9%と増大し、これに対応して Na 再吸収率(T<sub>Na</sub>/F<sub>Na</sub>)は低下傾向を示した。また、これを尿細管近位部での単位ネフロン当りの Na 再吸収率を表わす(GFR-V)/GFR についてみると、91.1%より86.2%へと有意な抑制をみた。

Table 1. Effect of PGA<sub>2</sub> on tubular sodium transport during water diuresis in patients with essential hypertension.

	Baseline	Intravenous PGA <sub>2</sub> (0.25-0.30 $\mu$ g/Kg/ min.)	P values
Mean B P (mmHg)	123.1 $\pm$ 17.4	113.3 $\pm$ 18.5	NS
GFR (ml/min)	82.1 $\pm$ 24.7	109.3 $\pm$ 41.5	
V (ml/min)	6.9 $\pm$ 2.5	14.5 $\pm$ 6.1	NS
U <sub>Na</sub> V/100 GFR ( $\mu$ Eq/min)	280.4 $\pm$ 138.6	690.2 $\pm$ 400.1	< 0.01
U <sub>K</sub> V/100 GFR ( $\mu$ Eq/min)	55.5 $\pm$ 26.8	59.8 $\pm$ 30.0	< 0.01
F <sub>Na</sub> ( $\mu$ Eq/min)	11481 $\pm$ 3368	15246 $\pm$ 5672	NS
T <sub>Na</sub> ( $\mu$ Eq/min)	11282 $\pm$ 3389	14481 $\pm$ 5206	NS
T <sub>Na</sub> /F <sub>Na</sub> $\times$ 100 (%)	98.0 $\pm$ 1.0	95.1 $\pm$ 2.8	NS
U <sub>Na</sub> /F <sub>Na</sub> $\times$ 100 (%)	2.0 $\pm$ 1.0	4.1 $\pm$ 2.8	< 0.01
V/GFR $\times$ 100 (%)	8.9 $\pm$ 4.5	13.8 $\pm$ 5.9	< 0.01
(GFR-V)/GFR $\times$ 100 (%)	91.1 $\pm$ 4.5	86.2 $\pm$ 5.9	< 0.05
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	4.2 $\pm$ 2.5	7.5 $\pm$ 2.5	< 0.01
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> /GFR $\times$ 100 (%)	5.9 $\pm$ 4.1	8.3 $\pm$ 5.1	NS

Data are presented as means and standard deviations.

Abbreviations: U<sub>Na</sub>V/100 GFR=rate of sodium excretion corrected by 100 ml GFR per minute; U<sub>K</sub>V/100 GFR=rate of potassium excretion corrected by 100 ml GFR per minute; F<sub>Na</sub>=rate of sodium filtration; T<sub>Na</sub>=rate of tubular sodium reabsorption; T<sub>Na</sub>/F<sub>Na</sub>=fraction of filtered sodium reabsorbed; U<sub>Na</sub>V/F<sub>Na</sub>  $\times$  100= fraction of filtered sodium excreted; V/GFR=fraction of glomerular filtrate excreted; (GFR-V)/GFR=fraction of glomerular filtrate reabsorbed in the proximal tubule; C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>=free water clearance; C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>/GFR=fraction of filtered sodium reabsorbed in the distal tubule; see table 3 for others.

一方、自由水クリアランス ( $\text{CH}_2\text{O}$ ) は、平均4.2( $\text{ml}/\text{min}$ ) から7.5 $\text{ml}/\text{min}$ へと増加した。観察は十分な水利尿下で行われたので、尿細管遠位部での Na 吸収率を示すパラメーターと考えられる  $\text{CH}_2\text{O}/\text{GFR}$  も5.9より8.3%へと上昇した。 $\text{CH}_2\text{O}/\text{GFR}$  については一部に GFR が若干増加傾向を示す症例も存在したので、統計的に全体を処理すると有意ではない結果となったが、個々についてみると、 $\text{PGA}_2$ 投与後ではすべて上昇値が認められた。

以上は、 $\text{PGA}_2$ 投与時の Na 利尿は、主に近位尿細管での Na 再吸収抑制に基くことを示唆する成績と理解される。

なお表に示さなかったが、基礎値に対する  $\text{PGA}_2$ 投与時の V の増加率と  $\text{U}_{\text{Na}}\text{V}$  の増加率との間には  $r=0.7176$ ,  $P<0.01$  ( $n=10$ ) で、正の相関が認められた。

### 3. Nae・体液組成と $\text{PGA}_2$ による Na 利尿

Nae 及び体液組成を測定しえた EHT 群12例について、 $\text{PGA}_2$ 0.25~0.30 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ 投与時の Na 排泄率との関係を観察した成績を Table 2. に示した。基礎値に対する Na 排泄率の増加率 ( $\Delta\text{U}_{\text{Na}}\text{V}/\text{GFR}$ ) を体液組成の各パラメーター及び Nae との関係から検討した成績である。

Na が密接に関係する  $\text{ECF}/\text{BW}$  (Fig. 2) 及び  $\text{Nae}/\text{BW}$  (Fig. 3) と  $\Delta\text{U}_{\text{Na}}\text{V}/\text{GFR}$  との間には各々  $r=0.7058$ ,  $P<0.05$  ( $n=12$ ) 及び  $r=0.5570$ ,  $P<0.05$  ( $n=12$ ) と有意な正の相関が認められた。しかし、 $\text{TBW}/\text{Kg}$ ,  $\text{PV}/\text{Kg}$  及び循環血漿外区画に分布すると推定される  $\text{Nae}$ ,  $(\text{Nae}-\text{PV}\cdot\text{sNa})/\text{Kg}$  等との間には有意な関係は認められなかった。

### 4. $\text{PGA}_2$ 投与時の Na 排泄率と腎内血行動態の変化

27才より69才(平均46.4才)までの EHT 10例、及び、15才より60才(平均28.3才)までの NT 4例の計14例を対象とした。

$\text{PGA}_2$ 注入により、V及び  $\text{U}_{\text{Na}}\text{V}$  は先に示したと同じく NT 群では殆んど変化が認められなかったが、EHT 群では著しい増加傾向を示した (Table 3)。即ち、 $\text{PGA}_2$ の少量投与 (0.2~0.4 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ ) では、Vは2.77から5.46 $\text{ml}/\text{min}$ 、 $\text{U}_{\text{Na}}\text{V}$ は392から92.5 $\mu\text{Eq}/\text{min}$ に増加したが、dose response を示す増加傾向は認められず、むしろ一部では利尿反応の低下する例も認められた。また、血圧の変化は有意ではなかった。

EHT 群において、GFR は若干増加傾向を示したが、有意な変化ではなかった。

Table 2. Relationship between body composition and the increased fraction in sodium excretion rate due to  $\text{PGA}_2$  infusion in patients with essential hypertension.

	Relation coefficient	P values	Numbers
Nae/Kg vs. $\frac{\Delta\text{U}_{\text{Na}}\text{V}}{\text{GFR}}$ ( $\text{PGA}_2/\text{Control} \times 100(\%)$ )	0.557	< 0.05	12
PV. sNa / Kg	0.298	NS	12
(Nae - PV. sNa) / Kg	0.318	NS	12
Nae / LBM	0.233	NS	6
ECF / Kg	0.706	< 0.01	12
ECF / TBW	0.194	NS	6
TBW / Kg	0.452	NS	6
PV / Kg	0.153	NS	12
PV / TBW	0.163	NS	6

Sodium excretion rates are corrected by GFR.

Abbreviations : PV=Plasma volume ; PV.sNa=plasma sodium ; Nae-PV.sNa= exchangeable sodium in non-plasma compartment ; Nae/LBM=exchangeable sodium per kilogram of lean body mass ; TBW=total body water.

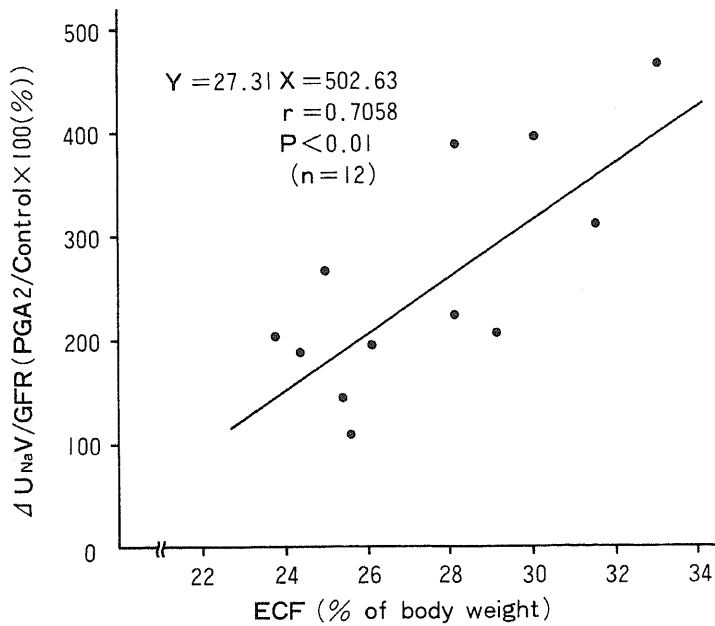


Fig. 2. Relationship between the increased fraction in sodium excretion rate due to  $PGA_2$  infusion and the extracellular fluid volume per cent of body weight in patients with essential hypertension.

Sodium excretion rates are corrected by GFR.

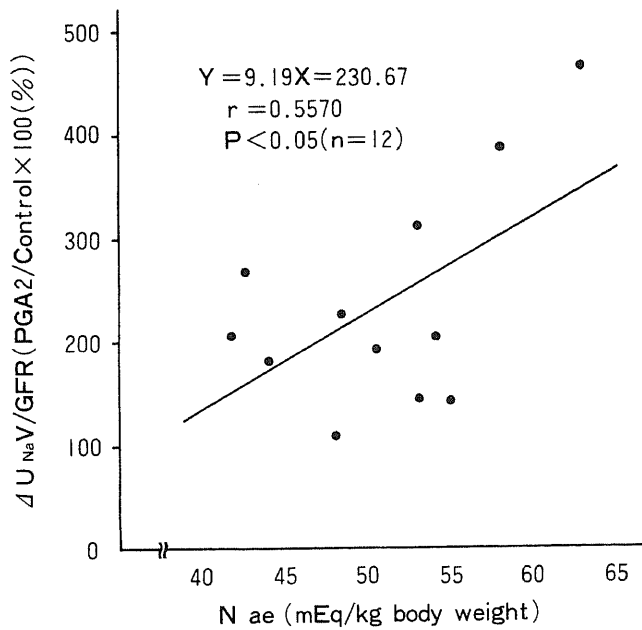


Fig. 3. Relationship between the increased fraction in sodium excretion rate due to  $PGA_2$  infusion and the total exchangeable sodium per kilogram of body weight in patients with essential hypertension.

Sodium excretion rates are corrected by GFR.

一方、RPF は EHT 群で  $\text{PGA}_2$  の少量投与により基礎値 446.9 から 717.7 ml/min へと著増した。  $\text{PGA}_2$  投与量を更に増すと、831.3 ml/min に増加したが、その上昇傾向は少なかった。

NT 群では  $\text{PGA}_2$  投与によっても GFR, RPF の有意な変化は認めなかったが、濾過率 (FF) でみると、利尿反応のみられた EHT 群でも有意な低下が認められた。従って、単純に FF の低下を来たすような腎血流量の変化だけからは、NT と EHT との Na 利尿の相異を理解しえない。

そこで、血圧及び有効腎血流量の関数である腎血管抵抗 (RVR) をパラメーターとして観察すると、EHT では基礎値の RVR は著しく高値であり、降圧下量の  $\text{PGA}_2$  注入により急激な RVR の低下が観察され、RVR の大きいもので Na 排泄の増加も著しい傾向がみられた。Fig. 4 は以上の成績を  $U_{\text{Na}}V$  と RVR との関係で示した結果で、NT 群では RVR 及び  $U_{\text{Na}}V$  は殆んど変化を示さなかったのに対し、EH

T 群では  $\text{PGA}_2$  の少量投与で RVR の著しい低下がみられ、これに対応して多量の Na 利尿が認められた。一方、  $\text{PGA}_2$  の投与量を少量投与の 3~5 倍に増加しても RVR の低下は頭打ちであり、Na 利尿反応の程度も軽減する傾向にあった。I-1. の成績と合せて考えると、RVR の変化が EHT における  $\text{PGA}_2$  投与時の Na 利尿発現の主要な因子であることを示唆している。

小括：経静脈的に  $\text{PGA}_2$  を投与した際の利尿作用について検討した。NT での利尿反応は極めて軽微であったが、EHT では降圧下量で著しい Na 排泄の増加が認められた。

このように NT と EHT とで Na 利尿反応の相異をきたす要因には、EHT では RVR は高値を示し、しかも  $\text{PGA}_2$  投与により著しく低下するという特異な腎内血行動態の変化が関与していると理解した。また、この際の Na 排泄の増加は主として尿細管近位部での Na 再吸収抑制によるものであり、この機序

Table 3. Effect of intravenous prostaglandin  $\text{A}_2$  infusion on renal hemodynamics and natriuresis in patients with essential hypertension and normal subjects.

		V (ml/min)	$U_{\text{Na}}V$ ( $\mu\text{Eq}/\text{min}$ )	mean BP (mmHg)	GFR (ml/min)	$C_{\text{PAH}}$ (ml/min)	FF	RVR (dynes. sec. $\text{cm}^{-5}$ )	
HYPERTENSIVES (n = 10)	Baseline	2.77 $\pm 0.91$	392.0 $\pm 110.0$	116.5 $\pm 11.1$	114.7 $\pm 36.7$	446.9 $\pm 76.2$	0.235 $\pm 0.030$	12453 $\pm 4363$	
	$\text{PGA}_2$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	0.2-0.4	5.46 <sup>++</sup> $\pm 2.35$	892.5 <sup>**</sup> $\pm 298.7$	112.3 $\pm 16.4$	135.5 $\pm 58.0$	717.7 <sup>++</sup> $\pm 296.8$	0.191 <sup>++</sup> $\pm 0.030$	8212 <sup>+</sup> $\pm 4861$
		0.7-1.5	7.21 <sup>+</sup> $\pm 4.67$	1068.9 <sup>*</sup> $\pm 633.8$	103.8 $\pm 8.8$	175.9 <sup>+</sup> $\pm 51.3$	831.2 <sup>**</sup> $\pm 243.5$	0.212 $\pm 0.038$	5763 <sup>*</sup> $\pm 2017$
NORMOTENSIVES (n = 4)	Baseline	2.71 $\pm 0.98$	445.3 $\pm 84.9$	90.0 $\pm 8.6$	142.8 $\pm 40.7$	610.6 $\pm 160.6$	0.233 $\pm 0.022$	6160 $\pm 2114$	
	$\text{PGA}_2$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	0.2-0.4	2.33 $\pm 0.42$	467.1 $\pm 79.5$	81.8 $\pm 9.3$	153.2 $\pm 34.3$	782.1 $\pm 214.2$	0.200 <sup>++</sup> $\pm 0.014$	4541 $\pm 1767$
		0.7-1.5	2.62 $\pm 0.98$	561.7 $\pm 122.3$	78.3 $\pm 9.1$	154.3 $\pm 41.6$	905.1 $\pm 232.1$	0.175 <sup>+</sup> $\pm 0.037$	3710 $\pm 1445$

Values represent means and standard deviations. Significant change from base-line: \* $P < 0.05$ . \*\* $P < 0.02$ . \* $P < 0.01$ . \*\* $P < 0.001$ .

Abbreviations: HYPERTENSIVES=patients with essential hypertension; V=urine flow in milliliters per minute;  $U_{\text{Na}}V$ =rate of sodium excretion; mean BP=mean blood pressure; GFR=glomerular filtration rate;  $C_{\text{PAH}}$ =clearance of paraaminohippurate; FF=filtration fraction; RVR=renal vascular resistance.



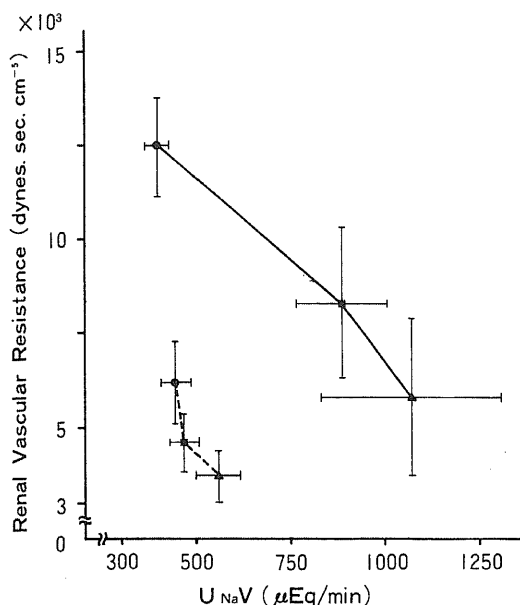


Fig. 4. Changes in renal vascular resistance as related to sodium excretion before and during the administration of  $PGA_2$ .

Solid line shows hypertensive group in which high renal vascular resistance was significantly reduced with increasing rates of sodium excretion by  $PGA_2$  infusion. Interrupted line shows normotensive group in which there were low renal vascular resistance and sodium excretion in comparison with hypertensive group. Solid circles represent mean values of baseline levels, solid squares represent mean values during  $PGA_2$  infusion in a dose of 0.2-0.4  $\mu g/Kg/min$  and solid triangles during  $PGA_2$  infusion in a dose of 0.7-1.5  $\mu g/Kg/min$ . Vertical and horizontal lines indicate the standard errors of individual values.

として RVR の変化に伴って生ずる近位尿細管周囲の物理的因子の変化が関与している可能性を推定した。なおこの際、ECF 及び  $Na_e$  が  $PGA_2$  の  $Na$  排泄を修飾する因子として関与することも明らかにした。

## II. 内因性 PG

### 1. 高張食塩水負荷時の $Na$ 利尿反応に対する PG 合成阻害剤の影響

食塩水負荷時に顕著な  $Na$  排泄増加が EHT で起こることが知られているので、この現象に  $PGA_2$  が関与しているか否かを知る目的で、本項の実験を行った。

PG 合成阻害作用が強く、臨床使用が可能である

Indomethacin (IDMC) 投与前 (Without IDMC)

及び投与時 (With IDMC) について高張食塩水負荷試験を行ない、 $Na$  排泄の変化を観察した。

対象は年齢36才より58才までのEHT 7例について観察した。成績は Table 4, Fig 5 に示した。

IDMC 投与前、体重は $60.08 \pm 12.87 Kg$ 、収縮期及び拡張期血圧はそれぞれ、 $161.6 \pm 23.9$ ,  $94.3 \pm 13.3$  mmHgであった。

高張食塩水負荷試験では、 $U_{NaV}$  は平均90.4から265.1  $\mu Eq/min$  と約3倍に増加し、この間に総投与  $Na$  の16.91%が排泄された。尿量は $0.658 \pm 0.124$  から $1.291 \pm 0.581 ml/min$ 、 $Ccr$  は平均55.6から73.5  $ml/min$  と若干増加傾向を示した。

続いて IDMC 75~100mg を1週間投与したが、Table 4 の如く、体重及び血圧には殆んど変化は認められなかった。

この際の高張食塩水負荷試験では、尿量は平均0.855から1.880  $ml/min$  と約2.2倍に、 $Ccr$  は平均61.4から87.9  $ml/min$  と軽度上昇した。 $U_{NaV}$  は平均101から335  $\mu Eq/min$  と約3.3倍に増加し、この間の  $Na$  排泄率は20.96%であった。

IDMC 投与前後における尿量及び  $Na$  排泄率の変化はFig. 5 に示した。いずれも有意ではないが、IDMC 投与後若干増加する傾向が認められた。

小括：以上の成績から、著者は  $PGA_2$  には  $Na$  利尿作用があるが、内因性  $PGA_2$  が食塩水負荷時の "exaggerated natriuresis" に関与している可能性を積極的に支持することはできないと考えた。

### 2. 血漿 $PGA$ 値と $Na$ バランス

年齢21才より68才(平均38.3才)までのNT群20例、26才より65才(平均49.7才)までのEHT群18例の計38例について検討した。うちNT 5例は食塩摂取量を制限しない普通食において、外来で検査を行った。EHT群の食塩摂取量は1日8g以上としたが、一部の症例については1日7g以下(1~7g/日)に制限したものもある。

#### 1) 血漿 $PGA$ 値と血圧

血漿  $PGA$  値と血圧との関係を観察する際食塩摂取量の影響を最小限にするため、8g/日以上食塩摂取量が確かめられた入院中の症例、NT群11例、EHT群13例を対象とした。この条件下で平均血圧と血漿  $PGA$  値との関係をみたのがFig. 6である。なお、図示しなかったが、平均血圧と同様・収縮期血圧及び拡張期血圧と血漿  $PGA$  値との間にも、両群共一定の関係は認められなかった。

#### 2) 血漿 $PGA$ 値と食塩摂取量

Table 4. Body weight, blood pressure and response to acute hypertonic saline infusion with and without indomethacin treatment in seven patients with essential hypertension.

	Body Weight (Kg)	BP Max. Min. (mmHg)		C cr (ml/min)	V(ml/min)	U <sub>Na</sub> V (μEq/min)	Na Excretion (%)
Without IDMC (n=7)	60.08±12.87	161.6±23.9 94.3±13.3	Baseline	55.6±13.1	0.658±0.124	90.37±19.01	
			5% NaCl load	73.5±15.6	1.291±0.581	265.14±164.84	16.91±6.67
With IDMC (n=7)	60.17±13.17	163.3±27.1 95.9±21.0	Baseline	61.4±11.7	0.855±0.585	101.39±69.36	
			5% NaCl load	87.9±6.0	1.880±0.882	335.16±143.50	20.96±6.07

Values represent means and standard deviations.

Abbreviations: Without IDMC=without indomethacin treatment; With IDMC=with indomethacin treatment; BPMax./Min.=systolic and diastolic blood pressure; see text for others.

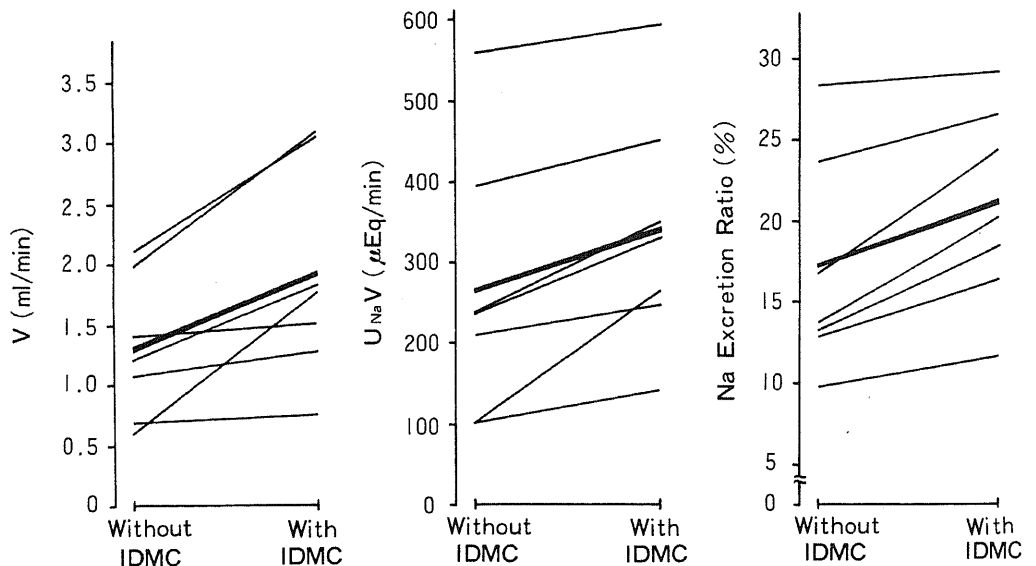


Fig. 5. Response to acute infusion of hypertonic saline with and without indomethacin treatment.

Each individual subject is represented by a single line. Thick lines represent mean values.

食塩摂取量と血漿 PGA 値との関係をFig.7に示した。食塩と制限しない普通食では、NT 群の血漿 PGA は $0.91 \pm 0.40 \text{ ng/ml}$  ( $n=13$ )で、食塩摂取量を1日5~8gに制限した場合には $1.39 \pm 0.90 \text{ ng/ml}$  ( $n=7$ )と上昇傾向が認められた。

一方、EHT 群では、普通食で $1.22 \pm 0.48 \text{ ng/ml}$ 、食塩摂取量を7g/日以下に制限すると $2.36 \pm 1.15 \text{ ng/ml}$ と上昇傾向が認められ、これは普通食の場合の値に対して5%以内で有意に高値であった。

### 3) 血漿 PGA 値と Na 排泄量

食塩バランスと血漿 PGA 値との相関を24時間の尿中 Na 排泄量と血漿 PGA 値との関係で表わしたのが Fig. 8である. NT 群, EHT 群いずれも尿中 Na 排泄量が多いほど血漿 PGA 値は低い傾向を示し, 両者の間には NT 群では  $r = -0.5851, P < 0.05, n = 15$ , 及び EHT 群では  $r = -0.5415, (P < 0.05, n = 18)$  で, いずれも推計学的に有意な負の相関関係があった. しかし, NT 群と EHT 群のそれぞれの相関係数の間には有意な差異は認められなかった.

小括: 種々の条件下における血漿 PGA の RIA 法による測定成績は,  $PGA_2$  投与による薬理作用から推察した作用とは全く異なる結果であった.

即ち, 血漿 PGA 値と血圧の間には有意な関係は認め難く, むしろ血漿 PGA 値は食塩摂取量が多いほど低値であり, 少くないほど高値を示す傾向にあった.

この関係を更に尿中 Na 排泄量と血漿 PGA 値との関係でみたところ, 両者の間には有意な負の相関が認められた. しかし, NT 群と EHT 群の間には有

意な差異は認められなかった.

#### 考 按

1. PGA と Na 利尿ホルモンの関連について:

J.B.Lee<sup>1)</sup> は,  $PGA_2/E_2$  と Na 利尿ホルモンの類似点として次の諸点をあげた. すなわち, 1)  $PGA_2/E$  は腎髄質で産生される活性物質であるが, 特に  $PGA_2$  は肺での不活性化を免れるので, 循環ホルモンとして作用する可能性がある. 2) 食塩水負荷時に血漿中に出現するとされる Na 利尿ホルモンの共通点として, i) 著明な Na, K 及び水排泄作用を有する. ii) 腎血流量を増加させる. iii)  $C_{H_2O}$  及び  $C_{osm}$  を増加させる. iv) 糸球体濾過値には殆んど影響を与えないか, またはやや増加させる程度である. v) *in vivo* では PHA 除去率を低下させる. vi) *in vitro* では腎皮質スライスへの PHA 摂取を減少させるなどである.

更に彼は PG と本態性高血圧症の成因とを関係づけようと試み, 1) 強力な Na 利尿作用を有する PG

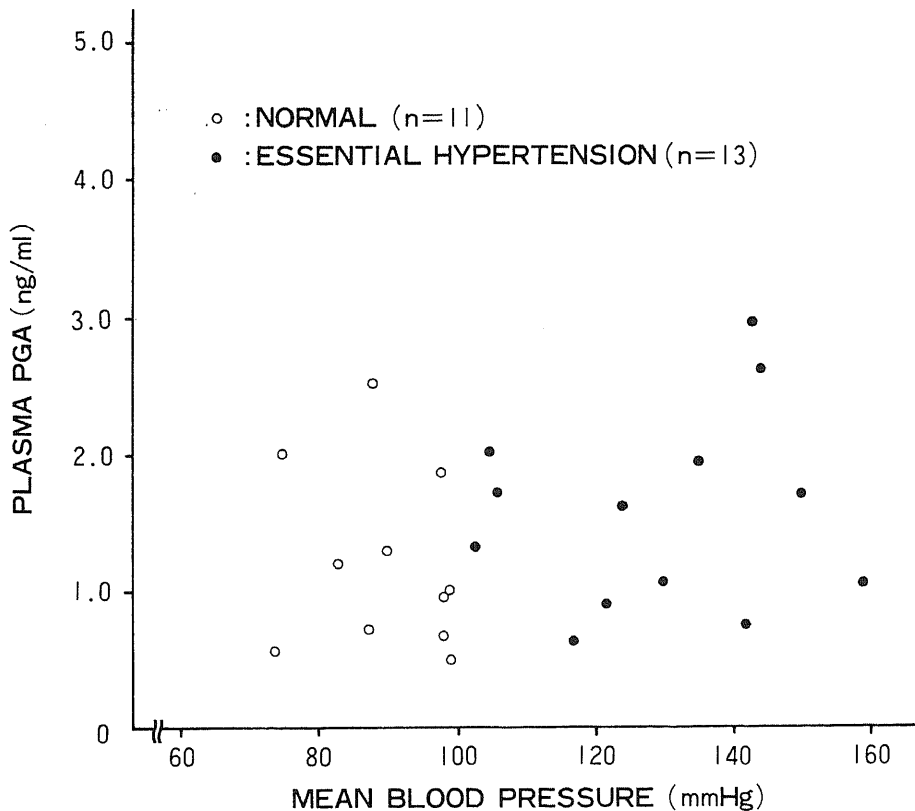


Fig. 6. Relationship between plasma PGA concentration and mean blood pressure. Open circles represent normal subjects and closed circles represent patients with essential hypertension.

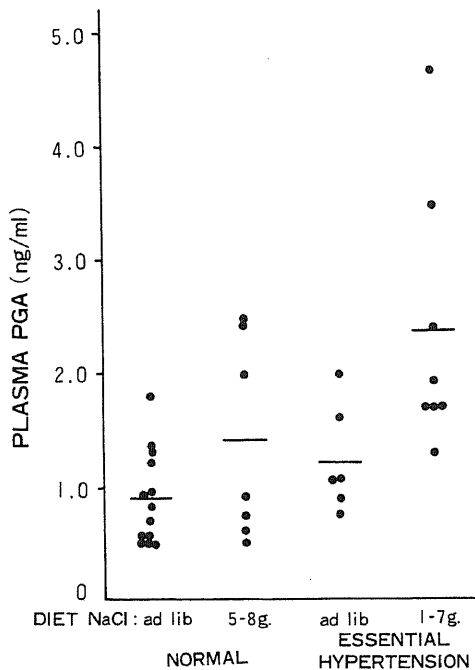


Fig. 7. Effect of sodium intake on plasma PGA concentrations in normal and hypertensive subjects on low and ad lib. sodium intake diets. Horizontal lines indicate the mean values.

A/Eの欠損の結果、体内にNa貯溜傾向が生じ高血圧の一因となる。2)血管拡張作用を有するPGA/Eの欠損は、全身の血管攣縮をきたし高血圧を生ずる。3)更に、この結果腎性昇圧物質の遊出を促し、高血圧を促進するという仮説を提唱した。これは本態性高血圧の成因をPGA/Eの欠損で一元的に説明しようとする、いわゆる“unifying”説と呼ばれるものである<sup>4)5)</sup>。

外因性PGA<sub>2</sub>の効果に関し、本研究で著者がえたごとく、1)EHTでは降圧下量の少量のPGA<sub>2</sub>で顕著な尿量増加が認められ、2)しかもこの際の利尿パターンは、近位尿細管でのNa再吸収抑制を推定させる。3)ECFやNaeの増加に比例して利尿発現も著しいなどの成績からおおむねLeeの説と矛盾しない推測が可能といえよう。

PGA<sub>2</sub>投与時の利尿発現の機序としては、PGA<sub>2</sub>の近位尿細管での直接的なNa再吸収抑制作用というより、PGA<sub>2</sub>の血管拡張作用によるRVRの低下が、腎内血行動態の変化→尿細管周囲の物理的因子の変化→Na再吸収抑制→Na排泄増加という一連の機序を起こさせる結果と考えられる。

Na利尿ホルモンについては、近年多くの論議が重

ねられてきたが、その物理・化学的性状をはじめ作用特性などについても、いまだに一定の結論がえられておらず、研究者によりNaホルモンの内容にもかなりの相異がみられるようである<sup>9)~11)</sup>。

PGA<sub>2</sub>で観察されたような利尿効果が物理的因子の変化を介したものであっても、それが体液性に一種の循環ホルモンの作用を介して発現されるならば、Na利尿ホルモンの概念と必ずしも矛盾するものではないと考えられる。また、PGA<sub>2</sub>による利尿発現がEHT群に限られていた点に関しては、NT群では正常なNaバランス状態にあるので、調節ホルモンの効果が発現し難いと説明することも可能である。一方、EHT群におけるPGA<sub>2</sub>によるNa排泄増加とECF及びNaeとの間には密接な関係が認められたので、EHTではNa代謝異常が潜在する可能性も一応考えられる。

## 2. 食塩水負荷時のNa利尿とPGA<sub>2</sub>の関係:

本態性高血圧症では、静脈内に食塩水を負荷すると、いわゆるexaggerated natriuresisと呼ばれる多量のNa排泄増加が起こる<sup>6)12)13)</sup>ことが知られているが、その機序や調節因子など不詳の点が少ない。

著者は、exaggerated natriuresisに関与する因子としてPGを検討し、EHTでは、1)PGA/Eの基礎分泌量は低いかまたは何らかの分泌調節不全があり、急速な食塩水負荷のような刺激下では、PGが過量に分泌される可能性、2)PGA/Eの分泌量の減少がなくても、腎内血管がPGA/Eに対して過敏に反応する可能性などを予想した。

IDMCには強いPG合成阻害作用が知られているので、その投与前後のexaggerated natriuresisを比較することにより、PGの役割りについて何らかの手がかりがえられるものと考えた。PGの関与が密接であれば、IDMC投与時のNa利尿の発現が有意に抑制されることが予想される。この点に関連し、S. J. Leeら<sup>14)</sup>は、EHTについてsaline-induced diuresisのパターンがPGA<sub>1</sub>の少量追加投与により修飾される事実から、食塩水負荷時のNa排泄増加とPGA<sub>1</sub>によるNa利尿の機序が相異なるのではないかと推測しており、Papanicolaouら<sup>2)</sup>は、食塩水負荷時に腎静脈PGA<sub>1</sub>E値の上昇が認められたことから、exaggerated natriuresisにPGA<sub>1</sub>Eが密接に関与することを推定している。また、Düsingら<sup>3)</sup>も、ラットで、食塩水負荷時のNa利尿がIDMCにより有意に抑制され、またこの際、尿細管のATPase活性に変化を認めなかったことから、PGが

尿管の Na 再吸収を抑制する "Na 利尿ホルモン" 類似の作用をもつものと推定している。しかし、著者の行った実験では IDMC 投与後に尿量, Na 排泄率の低下は認められず、むしろ増加傾向ともいえる予想外の成績であった。

Gill ら<sup>15)</sup>は脳下垂体摘出犬を IDMC で処置しても、リンゲル液点滴による Na 利尿を防止しえないこと、また、Kirschenbaum ら<sup>16)</sup>も無麻酔犬に meclofenamate や RO20-570 など IDMC とは別の PG 阻害剤を投与し Gill らと類似の成績がえられたと報告している。

### 3. 内因性 PGA と Na バランス :

RIA による血漿 PGA の測定値と Na バランスとの関係を検討したところ、PGA/E を Na 利尿の調節因子とする考えに一層疑問を生ずる結果となった。

普通食下では、NT と EHT における血漿 PGA 値に有見な差は認められなかったが、食塩摂取量を制限すると、両群とも血漿 PGA 値には上昇傾向が観察

された。血漿 PGA 値と 1 日 Na 排泄量との関係についてみると、NT, EHT とともに有意な負の相関が認められた。この関係は、Na 排泄量とレニン、アルドステロンのごとき Na 保持的な調節因子で認められる関係に極めて類似しているといえる。

Zusman ら<sup>17)</sup>は、正常人について Na 摂取量を増加すると、血漿 PGA 値が約 50% 低下し、減塩食で約 35% 上昇することを報告している。Lee ら<sup>18)</sup>も類似の成績を認め、EHT では Na バランスの変化に対する PGA の反応性が低いとしているが、著者の成績では NT と EHT の間で有意な差は見い出せなかった。また、血漿 PGA 値と平均血圧との間にも一定の関係が認められなかった。

以上のように RIA による血漿 PGA 測定からえた成績は、PGA<sub>2</sub> の薬理作用から類推されたものとは著しく相異しており、内因性 PGA は、むしろ Na 保持を必要とする状態では増加すると理解した方が矛盾が少ない。

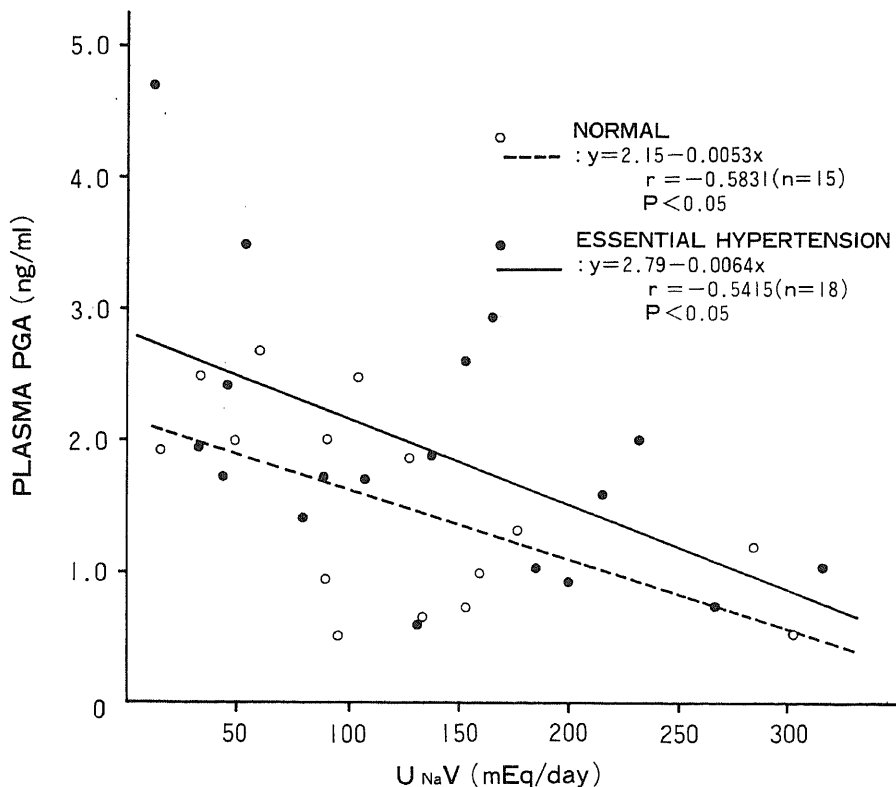


Fig. 8. Relationship between plasma PGA and sodium excretion. Open circles represent normal subjects and closed circles represent patients with essential hypertension.

この点については今後更に詳細な検討が必要であるが、1) 腎内における PG の特殊な局在と腎の構造上の特性、2) レニン・アルドステロン系との関連から、次のように考えることができる。

まず、PG は腎髄質内層の間質細胞で産生されるが、間質細胞は尿細管ループの基底膜側に存在することを考慮する必要がある。遠位尿細管アナログとして、*in vitro* の実験にガマ膀胱膜が用いられるが、この際、PGE を漿膜側より作用させると Na 再吸収的な効果が発現することが報告されている<sup>19)20)</sup>。また、蛙皮についての同様な観察でも、Na 再吸収促進的な効果が報告されている。間質細胞と尿細管ループとの解剖学的な位置関係を考慮すると、腎内では漿膜側から PGE の作用が発現されている可能性がある。

また、アルドステロン系と PGA/E との関係についても、PGA 投与でアルドステロン分泌増加<sup>21)</sup>、アンジオニン II で PGA 分泌増加などが認められているので<sup>22)23)</sup>、PG はレニン・アルドステロン系と拮抗的というより、むしろ体内 Na 保持的な方向で協調的な関係にあると理解しなければならない面もっている<sup>24-26)</sup>。

#### 4. RIA による PGA 測定の問題：

PG は E 群、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub> などの subgroup が認められ、“classical” PG と呼ばれる化合物だけでも 14 種類が知られている<sup>27)</sup>。Na 代謝作用、血管作用が強いのが E 群、A 群であり、生理学的にもこれらの動きが中心となる。

測定方法としては、1) bioassay<sup>28)</sup>、2) RIA、3) ガスクロ・質量分析<sup>30)</sup>が行われているが、それぞれに特徴がよる。

RIA については、Zusman<sup>19)</sup>、Jaffe ら<sup>7)</sup>の方法が標準的であり、著者も Jaffe の方法に準じ測定した。RIA 法による末梢血 PGs 測定では、一般に PGA の動きが最も著明な点で共通しているが、PGA の RIA 上問題となる点は、1) PGE が酸処理で容易に脱水され PGA に変換しうるので、RIA で測定されるのは PG 抽出操作中に生じた人工産物ではないか。2) ガスクロ・質量分析法では、PGA は微量しか認められない<sup>30)</sup>。3) 更に体内における PGA 代謝過程が不明であるなどである。

1) については、著者の検討ではせいぜい 10% 前後であり、主要な因子ではないことを確かめた。2) については、現状では不詳な点が多いが、Levine ら<sup>31)</sup>は血漿中の PGE→A 変換酵素 PGE dehydrase の存在を示唆している。また著者らの研究<sup>32)</sup>でも、人体に投与された PGE が A に変換することを示唆する成

績がえられている。PGE として間質細胞で合成された後、何らかの過程で PGA 変換する可能性が考えられるが、詳細な代謝過程は今後明らかにされるべきでありう。

ガスクロ・質量分析による測定が最も信頼性が高いとされているが、一方、RIA による測定成績は抗体や測定者の相異による不一致があるとはいえ、PGA の変動が最も顕著にとらえることが一般に認められている。著者の測定した PGA についても、“RIA 法で PGA として認められる PG 値”、あるいは PG-A like concentration と呼ぶべきとの意見<sup>17)18)30)</sup>もあるが、PGE その他の PG 中間代謝産物で PGA の RIA に交叉免疫を呈するものが確かめられない現状では、PGA と呼称して差支えないであろう。

以上本研究で観察された PGA 変動の病態生理学的な意味づけについては、レニン・アルドステロン系、キニン・カリクレン系との関係、PGA 各群間の相互関係、環状ペルオキシド PGG、PGH<sup>33)</sup> との関係などを含めて更に検討すべき数多くの事項がある。

PGA/E はレニン・アルドステロン系と拮抗する腎の“降圧-Na 利尿排泄系”と一般に考えられがちであるが、少なくとも著者の成績は、むしろ体内 Na 保持機構の一環として協調的な役割を演じている点も考慮されるべきことを示唆している。

## 結 語

PG のいわゆる“Na 利尿ホルモン”類似作用の意義を明らかにする目的で、外因性 PG 投与時の Na 代謝、および種々実験条件下における内因性 PG の変動を検討し、次の成績をえた。

1. 外因性 PGA<sub>2</sub> には、次のような Na 利尿ホルモン類似の効果が認められた。

1) 経静脈的に PGA<sub>2</sub> の降圧下量を投与すると、E HT 群では著明に Na 排泄率の増加がみられた。Na 排泄率の増加と細胞外液量、総交換可能 Na 量と正の相関が認められた。

2) PGA<sub>2</sub> 投与時の Na 排泄パターンの変化は、近位尿細管における Na 再吸収抑制によるものと推定された。この機序は、PGA<sub>2</sub> の血管拡張作用により腎血管抵抗の低下が生じ、このため尿細管周囲の物理的因子が大きく変動する結果であり、NT 群では、このような変化が少ないため、Na 利尿も起こり難いものと考えられた。

2. 内因性 PG の成績については、1. から推測された結果とはむしろ相反する事実が多かった。

1) IDMC 投与下では PG 合成が阻害されるので

Na 利尿 が抑制されることを予想し、EHT 群で高張食塩水負荷による Na 利尿を IDMC 投与前後で比較したが、むしろ Na 利尿増加傾向が認められた。

2) RIA で測定した血漿 PGA 値と血圧との間の有意な関係は認められなかった。

3) 血漿 PGA 値は Na 排泄量が減少するほど上昇傾向を示し、血漿 PGA 値と尿中排泄量との間には有意な負の相関が認められた。この傾向には NT 群と EHT 群で有意な差はみられなかった。

以上から、PGA の薬理効果と内因性 PGA の作用とは著しく相異なるものと理解せざるをえない。このような内因性 PGA の生体内の役割りについては、薬理効果とはちがった観点から検討すべきものと考えられた。

稿を終るにあたり、終始御指導御助言を賜りました黒田満彦講師に深謝いたします。また日夜御協力下さいました村上健治学士および堀上健幸学士に感謝いたします。

なお本研究の一部は文部省科学研究費 (No.57117, No.157234) の援助による。

#### 文 献

- 1) Lee, J. B. P. : Prostaglandins, 1, 55 (1972).
- 2) Papanicolaou, N., Safar, M., Hornyk, A., Fontaliram, F., Weiss, Y., Bariety, J. & Milliez, P. : Clin. Sci., 49, 459 (1975).
- 3) Düsing, R., Opitz, W. D., & Kramer, H. J. : Nephron, 18, 212 (1977).
- 4) Lee, J. B., Kannegiesser, H., O'Toole, J. & Westura, E. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 180, 218 (1971).
- 5) Lee, J. B., McGiff, C. J., Nannegiesser, H., Aykent, Y. Y., Mudd, J. G. & Frawley, T. F. : Ann. Intern. Med., 74, 703 (1971).
- 6) 能登 稔 : 十全会医誌, 83, 363 (1974).
- 7) Jaffe, B. M., Behman, H. R. & Parker, C. H. : J. Clin. Invest., 52, 398 (1973).
- 8) Dirks, J. H., Seely, J. F. & Levy, M. : The Kidney, p. 511, Philadelphia, Saunders, Inc., 1976.
- 9) Buckalew, Jr., V. M. & Nelson, D. B. : - Kidney international., 5, 12 (1974).
- 10) Fine, L. G., Bourgoignie, J. J., Weber, H. & Bricker, N. S. : Kidney international., 10, 364 (1976).
- 11) Clarkson, E. M., Raw, S. M. & Warner, H. E. : Kidney International., 10, 381 (1976).
- 12) Buckalew, Jr., V. M., Puschett, J. B., Kuntzel, J. E. & Goldberg, M. : J. Clin. Invest., 48, 1007 (1969).
- 13) Lowenstein, J., Berandaum, E. R., Chasis, H. & Baldwin, D. S. : Clin. Sci., 38, 359 (1970).
- 14) Lee, S. J., Johnston, J. G., Smith, C. J. & Hatch, F. E. : Kidney International., 1, 254 (1972).
- 15) Kirschenbaum, M. A. & Stein, J. H. : J. Clin. Invest., 57, 517 (1976).
- 16) Zuaman, R. M., Spector, D., Caldwell, B. V., Speroff, L., Schneider, G. & Mulrow, P. G. : J. Clin. Invest., 52, 1093 (1973).
- 17) Payakkapan, W., Attallah, A. A., Lee, J. B. & Carr, A. A. : Kidney International., 8 (Suppl.), S-283 (1975).
- 18) Lipson, L. C. & Sharp, G. W. : Amer. J. Physiol., 220, 1046 (1971).
- 19) 高光義博・浦壁 重治 : 日本臨床, 32, 2756 (1974).
- 20) Fichman, M. P., Littenburg, G., Brooker, G. & Horton, R. : Circ. Res., 30 & 31 (Suppl. II), II-19 (1972).
- 21) McGiff, J. C., Crowshaw, K., Terragno, N. A. & Lonigo, A. J. : Circ. Res., 26 & 27 (Suppl. I), I-121 (1970).
- 22) 遠山龍彦・黒田満彦・森本真平・竹田亮祐・他 : 第19回日本腎臓学会予稿集, 471頁, 1976.
- 23) 黒田満彦・遠山龍彦 : "高血圧と内分泌"-高血圧と Prostaglandin, 第48回日本内分泌学会シンポジウム, 東京 (1975).
- 24) 遠山龍彦・黒田満彦 : "腎とプロスタグランディン"-Na 調節系における Prostaglandin の役割り, 第18回日本腎臓学会総会ワークショップ, 大阪 (1975).
- 25) 竹田亮祐・黒田満彦 : 代謝, 13, 1471 (1976).
- 26) Higgins, C. B. & Brauwald, E. : Amer. J. Med., 53, 92 (1972).
- 27) McGiff, J. C., Crowshaw, K., Werragno, N. A., Malik, K. U. & Lonigo, A. J. : Clin. Sci., 42, 223 (1972).
- 28) Daniels, E. J., Hinman, J. W., Leach, B.

- E. & Muirhead, E. E. : *Nature.*, 215, 1298 (1967).
- 30) Frolich, J. C., Sweetman, B. J., Carr, K. & Oates, J. A. : *Prostaglandins*, 10, 185 (1975).
- 31) Polet, H., & Levine, L. : *J. Biol. Chem.*, 250, 351 (1975).
- 32) 舟木直茂・遠山龍彦・黒田満彦他 : 第19回日本腎臓学会予稿集, 470頁, 1976.
- 33) Hamberg, M., Sveinsson, J., Wakabayashi, T. & Samuelsson, B. : *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*, 71, 345 (1974).

## A b s t r a c t

To evaluate the pathophysiological significance of prostaglandin (PG) for sodium metabolism in essential hypertension (EHT), the following studies were performed :

1) Effects of subdepressor doses (0.2 - 0.4  $\mu\text{g}/\text{Kg. bw}/\text{min}$ ) of PGA<sub>2</sub> infusion on tubular sodium transport during water diuresis and renal hemodynamics in patients with EHT and normotensive subjects.

2) Relationship between natriuretic response to PGA<sub>2</sub> infusion and total exchangeable sodium (Nae) and body fluid composition measured by the isotope dilution method.

3) Changes in natriuretic response to the infusion of 5% saline (100ml/body surface/25min) before and after inhibition of PG synthesis by treatment with Indomethacin (IDMC).

4) Relationship between plasma levels of radioimmunoassayable PGA and systemic blood pressure (BP), sodium intake and urinary sodium excretion.

The infusion of subdepressor doses of PGA<sub>2</sub> during water diuresis resulted in a marked increase of urinary sodium excretion rate ( $U_{\text{Na}}V$ ) accompanied by a decrease of proximal tubular sodium reabsorption in patients with EHT. In addition, renal plasma flow (RPF) was sharply increased and glomerular filtration rate and BP remained relatively constant with a resultant decrease in filtration fraction and renal vascular resistance (RVR).

Natriuretic response to PGA<sub>2</sub> infusion correlated with Nae and extracellular fluid volume patients with EHT. In contrast, PGA<sub>2</sub> administration produced little changes in  $U_{\text{Na}}V$ , RPF and RVR in normotensive subjects.

These findings indicate that prominent natriuresis following the infusion of subdepressor doses of PGA<sub>2</sub> in patients with EHT, is caused by decreased proximal tubular sodium reabsorption probably as a result of changes of intrarenal hemodynamic and physical factors associated with EHT.

The results of PGA<sub>2</sub> infusion can lead to the assumption that PG-synthesis inhibition by IDMC decreases "exaggerated natriuresis" to the infusion of hypertonic saline in EHT, however, the assumption was unexpectedly negative ; increment of  $U_{\text{Na}}V$  or urine volume was not inhibited by pretreatment with IDMC.

There was no difference of PGA baseline levels between EHT and normotensives, and no significant correlation between PGA and BP. Plasma PGA levels were closely related to sodium intake. Plasma PGA levels on ad. lib. diet were  $0.91 \pm 0.40 \text{ ng/ml}$  in normotensive subjects and  $1.22 \pm 0.48 \text{ ng/ml}$  in patients with EHT. PGA levels were significantly elevated in the low sodium diet in both



groups.

Furthermore, there was significant negative linear regression between plasma PGA and urinary sodium excretion in EHT as well as normotensives, that was seen in the same regression between sodium and renin-aldosterone.

These results reveal that there is rather an opposite aspect between pharmacological effects induced by PGA infusion and changes of endogenous PGA, and suggest that endogenous PGA may play a role in the physiological mechanism of sodium retaining action probably associated with renin-aldosterone system.

---