

泌尿器科領域における尿中 Prostaglandin E の検討

熊本大学医学部泌尿器科 (主任: 池上奎一教授)

飯 星 元 博
山 本 敏 廣
池 上 奎 一CLINICAL STUDIES ON URINARY PROSTAGLANDIN E
EXCRETION IN PATIENTS WITH UROGENITAL DISEASESMotohiro IHOSHI, Toshihiro YAMAMOTO
and Keiichi Ikegami*From the Department of Urology, Kumamoto University Medical School, Kumamoto, Japan
(Director: Prof. K. Ikegami)*

Urinary prostaglandin (PG) E levels were measured by radioimmunoassay in 46 males and 24 females with urogenital diseases, in order to evaluate urinary PGE excretion in urogenital diseases and to clarify clinical assessment of urinary PGE measurement in urology. The results obtained were as follows.

- 1) There were no definite patterns of urinary PGE excretion in 20 patients with urolithiasis, 17 urinary tumor, 8 benign prostatic hyperplasia, and 9 other renal diseases and 6 other genital diseases. Urinary PGE levels in 5 patients with hypertensive diseases and 5 chronic glomerulonephritis or chronic renal failure tended to be low.
- 2) Urinary PGE levels were 394.5 ± 237.3 ng/day ($M \pm SD$) in 46 males and 261.1 ± 117.6 ng/day in 24 females.
- 3) Urinary PGE levels in 15 patients with more than 150 mmHg of the systolic blood pressure tended to be lower than those in 55 patients with less than 150 mmHg.
- 4) Urinary PGE levels were significantly lower in 9 patients with less than 50 per cent of total phenol-sulfonphthalein excretion rate than in 26 patients with more than 80 per cent of that ($p < 0.05$).
- 5) There were significant correlations between urinary PGE excretion and urine flow ($r = 0.559$, $p < 0.001$, $n = 70$), and urinary sodium excretion ($r = 0.657$, $p < 0.001$, $n = 69$).

The present results indicated that urinary PGE excretion showed no definite patterns to the kind of urogenital diseases, but closely related to renal function, urine flow and urinary sodium excretion.

緒 言

prostaglandins (PGs) は細胞機能の調節因子として生体臓器に広く存在するが、特に精漿、精囊および腎には豊富にみられ、精子運動や受精現象および腎循環や水、電解質代謝に関与することが知られている¹⁻³⁾。最近、尿管平滑筋に対する PGs の生理的役割が注目され、論議されているが⁴⁻⁷⁾、PGs の泌尿器科領域における臨床的研究は少なく、わずかに神経因性膀胱

に対する PGs の臨床治験が行なわれているにすぎない⁸⁾。

われわれは、すでに主要な PGs の1つである PGE の尿における測定法を検討して報告したが⁸⁾、今回、泌尿器科疾患における尿中 PGE 排泄の動向とその臨床的意義を検索する目的で、尿路性器疾患患者の尿中 PGE 排泄量を測定し、若干の知見を得たので報告する。

実験対象および方法

1979年9月から同年12月まで熊本大学病院泌尿器科に入院した患者で、小児、高度血尿例、正確な採尿不能例を除く70例を無作為に抽出して対象とした。その内訳は15~84歳(54.8±18.8歳)の男46例および20~81歳(52.3±20.0歳)の女24例である。疾患は尿路結石症20例(腎結石12例、尿管結石8例)、尿路腫瘍17例(腎腫瘍3例、尿管腫瘍2例、膀胱腫瘍12例)、前立腺肥大症8例、高血圧性疾患5例(腎血管性高血圧2例、本態性高血圧2例、褐色細胞腫1例)、慢性糸球体腎炎4例、慢性腎不全(代償期)1例、その他の腎疾患9例(特発性腎出血4例、腎杯憩室、腎結核、腎外傷、腎盂腎炎および単純性腎嚢胞の各1例)およびその他の性器、副性器疾患6例(前立腺癌4例、急性副睾丸炎および睾丸捻転の各1例)であった。

検体は、入院直後に24時間尿を採取、尿量を計測後、その一部を-20°C以下で凍結保存して尿中PGEの測定に供した。他の一部は尿蛋白、尿浸透圧および尿中ナトリウム、カリウム、クロール濃度を測定、尿浸透圧以外はそれぞれ1日排泄量として算出した。また、同時に血圧測定およびPSP試験も施行した。

尿中PGEは検体採取後、可及的速やかに測定することを原則とした。その測定法はすでに報告したとおり⁸⁾、Abeら⁹⁾の方法に準じて、検体2mlに同量の1M KOHを加えてアルカリ化し尿中PGEをPGBに変換、塩酸酸性下(pH 2.0)に酢酸エチルで抽出し、珪酸カラムクロマトグラフィーで分離後、ラジオイムアッセイ(RIA)で測定した。RIAに使用した抗PGB家兎血清はClinical Assays社(CA-501)より供与をうけ、9,080倍に希釈して使用した。尿中PGEは1日排泄量(ng/day)として算出し、平均±標準偏

差で表わした。

尿中ナトリウム、カリウムおよびクロール濃度は炎光光度法および電解電流分析法で、尿浸透圧は氷点下法により浸透圧計で、尿蛋白量はKingsburg-Clark法で測定した。

成 績

尿路性器疾患患者の尿中PGE排泄量は、尿路結石症 389.6±209.6 ng/day、尿路腫瘍 312.0±196.0 ng/day、前立腺肥大症 356.8±262.9 ng/day、その他の腎疾患 383.0±274.6 ng/day および性器、副性器疾患では 452.5±231.6 ng/day であったが、慢性糸球体腎炎および慢性腎不全では 142.6±61.1 ng/day および高血圧性疾患では 215.0±28.6 ng/day と低値であった(Fig. 1)。

尿路性器疾患患者70例中男46例の尿中PGE排泄量は 394.5±237.3 ng/day、女24例は 261.1±117.6 ng/day であった(Fig. 2)。高血圧性疾患で入院した上記5例のほかに、入院時の収縮期血圧が150 mmHg以上を示した患者は10例で、その尿中PGE排泄量は 262.5±145.7 ng/day であった。したがって、収縮期血圧が150 mmHg以上であった合計15例の尿中PGE排泄量は 248.5±120.7 ng/day、収縮期血圧が150 mmHg以下の55症例は 368.2±230.3 ng/day であった(Fig. 3)。また、PSP排泄2時間総量が50%以下であった9例の尿中PGE排泄量は 163.7±81.2 ng/day で、同80%以上の26例が 390.2±186.5 ng/day であったのに比較し有意に低値であった($p<0.05$)。しかし、PSP排泄が50~80%の35例は 360.0±243.2 ng/day で有意の差はなかった(Fig. 4)。

尿路性器疾患患者の尿中PGEの排泄量は尿量と有意の正相関($r=0.559$, $p<0.001$, $n=70$)を、尿中ナト

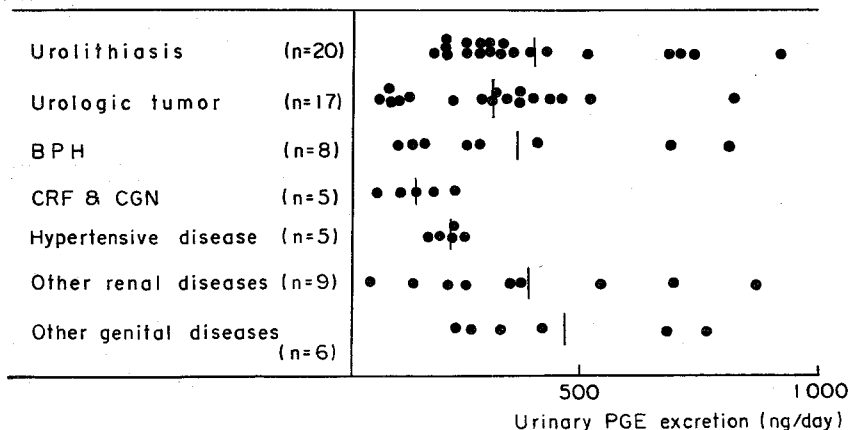


Fig. 1. Urinary PGE and urogenital diseases.

リウム排泄量とも有意の正相関 ($r=0.657$, $p<0.001$, $n=69$) を示した (Fig. 5, 6). しかし, 尿蛋白量, 尿浸透圧, 尿中カリウムおよびクロール排泄量との間には有意の関係はみられなかった.

なお, 本実験における尿中 PGE の抽出, 分離の回

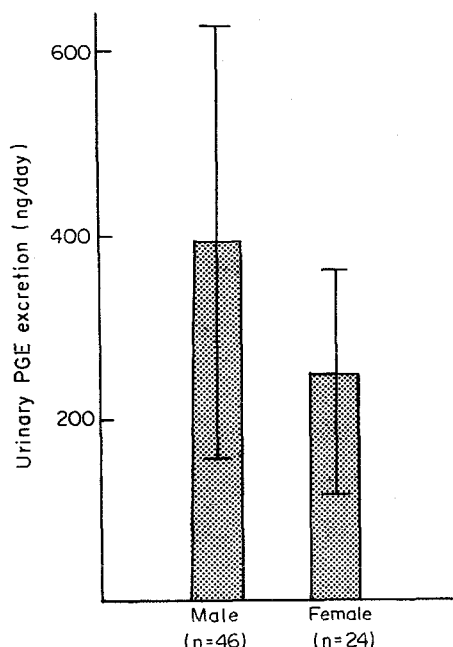


Fig. 2. Urinary PGE and sex.

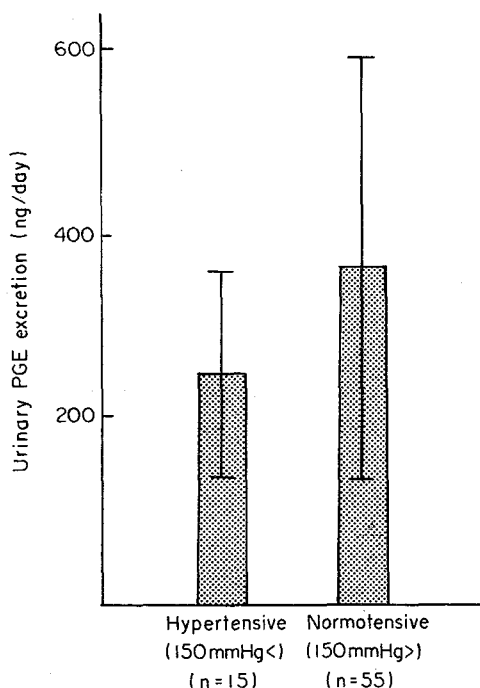


Fig. 3. Urinary PGE and blood pressure.

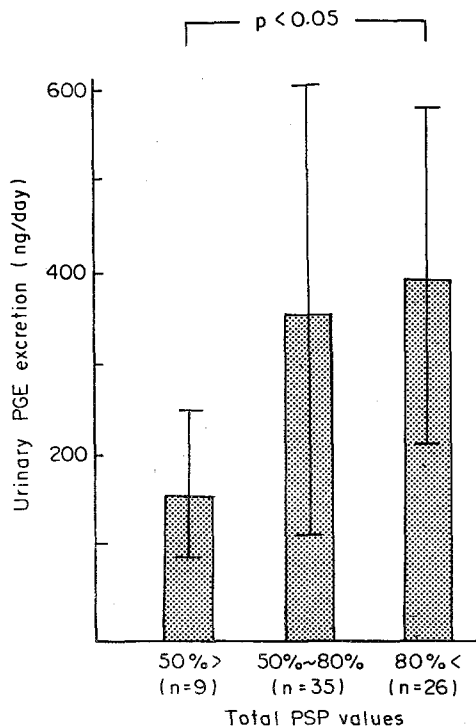


Fig. 4. Urinary PGE and total PSP value.

収率は $68.7 \pm 11.5\%$ ($n=70$) であった.

考 察

1975年 Frölich ら¹⁰⁾は, 初めて尿中 PGs を gas chromatography mass spectrometry 法で測定し, 尿中 PGs は腎 PGs の生合成を反映し, PGs の腎生理および病態に及ぼす影響を理解する上で有用な手段になりうることを報告した. それ以後, 尿中 PGs, 特に PGE に関する報告が散見されるものの^{1,11,12)}, 尿路器疾患における尿中 PGs の報告は皆無であり, その動向は不明である.

われわれは泌尿器科入院患者70例における尿中 PGE 排泄量を検討したが, 疾患による特異的な傾向はみられなかった. すなわち, 尿中 PGE 排泄量は前立腺肥大症やその他の性器および副性器疾患, 腎, 尿路結石, 尿路腫瘍などの間で有意差はなく, むしろ, PSP 試験2時間総量との関係にみられるように, 尿中 PGE 排泄量は腎機能の良否によって左右されることが示唆される成績であった. ヒトおよびヒツジの精漿や精囊には, 天然にみられるすべての PGs が存在しており, その総量はそれぞれ $100 \sim 300 \mu\text{g/ml}$ および $50 \sim 100 \mu\text{g/g}$ に達すると報告されている¹⁻³⁾. 最近, 前立腺組織や膀胱平滑筋内での PGs 生合成の報告もみられるが^{3,5)}, その量は微量で 1 ng/g 以下で

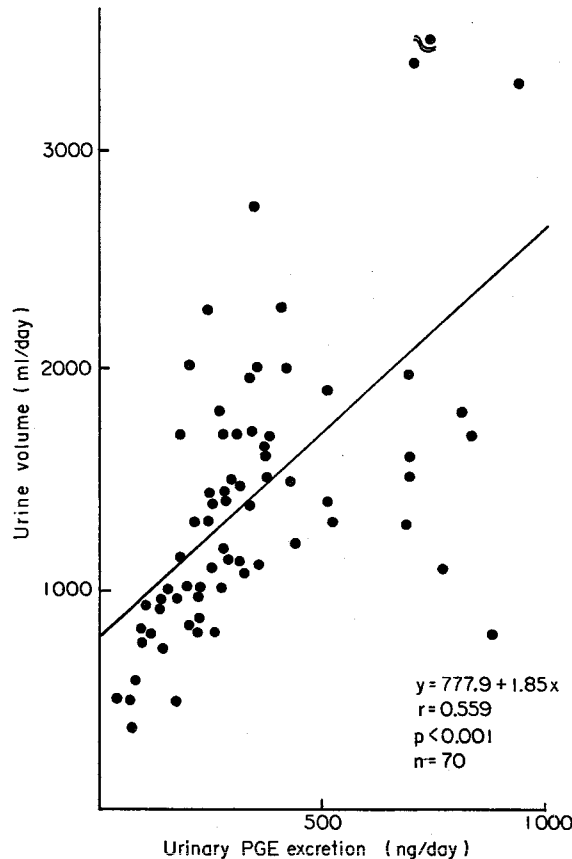


Fig. 5. Urinary PGE and urine volume.

ある。一方、腎に存在する主要な PGs は PGE_2 と $\text{PGF}_{2\alpha}$ であり、これらは主として腎髄質間質細胞で産生される¹⁻³⁾。われわれは、先に家兎の腎髄質内層(乳頭) PGs 量を測定し、 PGE_2 は $10\sim 20\ \mu\text{g/g}$ 、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ は $1\sim 2\ \mu\text{g/g}$ に達することを報告¹³⁾、これは Daniels¹⁴⁾ と一致した成績であり、ヒトの腎もこれに類似する量であると考えられている¹⁻³⁾。この腎 PGs は尿の生成や水、電解質代謝と密接に関係しているのに対し¹⁾、膀胱、前立腺、精囊および精液などに由来する PGs は、尿に直接流入するかまたはそれと接触する機会は比較的少ないと考えられる。したがって、われわれの成績に示されるように、尿中 PGE 排泄量は主として腎由来の PGs を反映しやすく、精囊や精液などに由来する PGs は反映されにくいものと考えられる。

尿中 PGE 排泄量は年齢、性や運動負荷によって影響され、さらに日内変動のあることも報告されている¹⁵⁻²⁰⁾。われわれの症例でも、男46例の尿中 PGE 排泄量は女26例に比較し、有意差はなかったものの、若干高値を示す傾向がみられた。Seyberth ら¹⁶⁾は、尿中 PGE 代謝産物の測定法と年齢および性別による測

定値の差を検討し、思春期前および45歳以上の男女間には有意差はみられなかったが、18歳より45歳までの性成熟期には、男が女より有意に高いと報告した。すなわち、多量の PGs が存在する精囊や精液の影響で、男女差がおこる可能性も考えられる。しかし、この意見には否定的な立場をとる人も多い¹⁶⁾。一方、Brouhard ら¹⁵⁾は成人、小児、新生児の尿中 PGE を測定、成人、小児、新生児の順にその排泄量が有意に低いことを指摘、Seigler ら¹⁸⁾、Day ら¹⁹⁾も同様の成績を報告した。また、腎 PGs の前駆物質である腎髄質間質細胞内の脂肪顆粒は、胎児の腎には観察されないことが知られており¹⁹⁾、これは新生児における尿中 PGE 排泄が低値を示す成績と一致している^{15,20)}。Frölich ら¹⁰⁾は尿中 PGE 排泄量がおおよそその腎血流量を表現するとしており、年齢による尿中 PGE 排泄量の差異は、腎血流量の差異にもとづく可能性が示唆されている¹⁰⁾。従来から、腎血流量には男女差のあることが知られており、したがって、尿中 PGE 排泄量の性差は腎血流量の性差によって説明することも可能であろう。

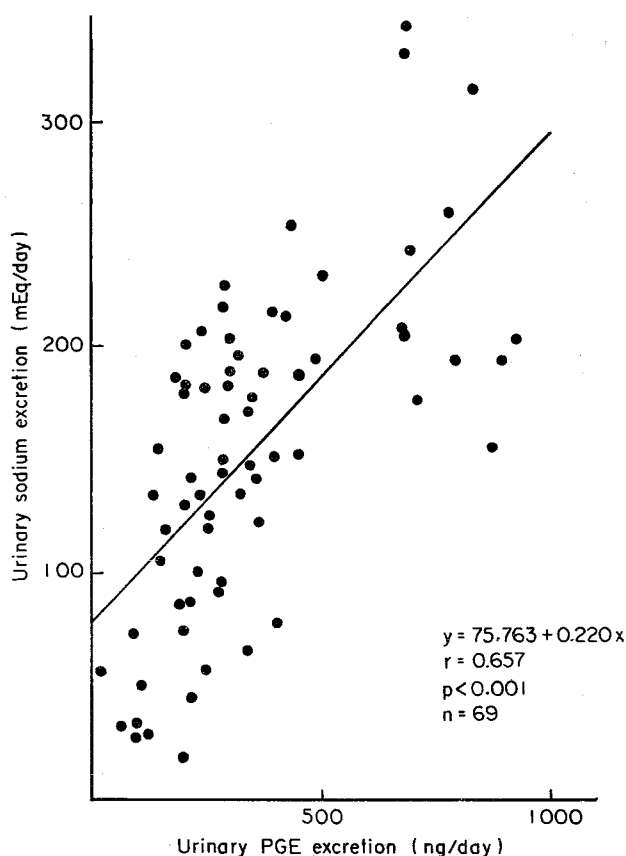


Fig. 6. Urinary PGE and urinary sodium excretion.

われわれは、入院患者の24時間尿を採取して尿中PGEを測定し、1日排泄量として算出したが、Bowdenら¹⁷⁾は尿中PGE排泄に日内変動のあることを指摘し、午後5時頃に最高となり、1日の平均より約30%増加することを報告した。またこの現象は尿中ナトリウム、カリウム、クレアチニンおよび尿量の変化と一致し¹⁷⁾、さらに午後5時頃から同8時頃に最高値をもつ腎血流量や糸球体濾過値の日内変動とも一致することから²¹⁾、尿中PGE排泄の日内変動はこれらの変化による二次的影響であると考えられる。したがって、Bowdenら¹⁷⁾も指摘するように、短時間に採取した尿検体はその結果を誤って判定する可能性もあるため十分注意する必要がある、1日排泄量として測定することが望ましいと考えられる。

腎PGsははじめ家兎腎髄質から腎性降圧物質として発見された経緯もあって²²⁾、腎PGsと高血圧に関しては多数の研究報告がある¹⁻³⁾。しかし、なお統一した見解は得られておらず、腎PGsの産生欠如が高血圧を惹起するという意見、逆にPGs産生亢進が高血圧発症のひきかねになるという意見および腎PGs

の変化は高血圧に対応した二次的現象にすぎないとする3つのおもな考え方がある¹⁾。われわれの成績では、腎血管性高血圧、本態性高血圧および褐色細胞腫を含む高血圧疾患の5例とも、尿中PGE排泄量は低値であった。Abeら²⁰⁾は、本態性高血圧患者の尿中PGE排泄量は健康人と比較して低下しており、フロセマドに対する尿中PGEの反応も軽度であったと報告しているが、一般に高血圧患者の尿中PGE排泄量は低下しているとするのが多い^{1-3,11,12)}。

泌尿器科入院患者では約15%に高血圧がみられ²³⁾、この理由として、高齢者が多いことから、動脈硬化症や本態性高血圧を合併する頻度が高く、さらに閉塞性尿路疾患で水、電解質の貯留による高血圧もあると考えられる²³⁾。入院時の収縮期血圧が150 mmHg以上を示した症例は、前記5例のほかに10例あったが、その大部分は膀胱腫瘍、前立腺肥大症、前立腺癌などの患者で高齢者が多く、その中には尿中PGE排泄量が高値を示すものもみられた。したがって、収縮期血圧が150 mmHg以上の15例の尿中PGE排泄量は、非高血圧例に比較し低値を示す傾向に止まり、有意差は

なかった。腎血管性高血圧、本態性高血圧と水、電解質の貯留による高血圧は、その病態が異なるので²⁴⁾、これらの高血圧における腎 PGs の動向、すなわち尿中 PGE 排泄量には、それぞれ特異なパターンがみられることが予想されるものの、その詳細は不明であり、今後の検討が必要であろう。

われわれの成績では、PSP 排泄2時間総量が50%以下の症例では80%以上のものと比較して、尿中 PGE 排泄量は有意に低かったが、尿中 PGs 排泄量と PSP 試験を比較検討した報告はない。伊藤ら²⁵⁾は PGA₂ を静脈内に投与して PSP 試験に及ぼす影響を検討した。PGA₂ 投与で PSP 排泄15分値の増加がみられ、その作用は腎機能が低下した症例ほど著明であり、これは腎皮質血流量の増加に起因したものであると推定している。しかし、現在では PGA 系が生体内に存在する可能性は少なく、しかも外因性 PGs と内因性 PGs とでは、腎内における PGs の代謝や PGs の腎内循環経路の異なることを考慮すれば¹⁻³⁾、必ずしも的確な腎の病態生理を表現するとは言いがたい。PSP 試験は、日常臨床に広く用いられる簡便な腎機能検査法の1つであるが、腎から排泄される PSP の90%以上は近位尿細管から分泌される。われわれは、PSP 排泄障害のある腎では尿中 PGE 排泄量が低下するとの成績を得ており、尿中 PGE 排泄量は近位尿細管機能と関係を有するといえるかも知れない。

Bito ら²⁶⁾は ³H-PGs を腎動脈内に注入すると、一部は糸球体で濾過され、他は尿細管から分泌されるとし、この尿細管分泌作用はプロベネシドで抑制され、テトラエチルアンモニウムには影響されないで、有機の陰イオンを介した作用であると報告された²⁷⁾。一方、Kauker ら²⁸⁾は、microinjection 法で尿細管腔に注入された ³H-PGE₂ は大部分が Henle 係蹄で、一部が遠位尿細管で再吸収されることを指摘、Frölich ら²⁹⁾は、イヌの腎による stop flow 実験で Henle 係蹄が尿中に移行する PGs の主要な排泄部位ではないかと報告した。しかし、尿中 PGs が皮質あるいは髄質のいずれの部位で作用したものを反映するのか、また髄質間質細胞、尿細管上皮、糸球体あるいは腎内小血管のいずれに由来するものか不明であり、尿中 PGE が近位尿細管機能と強い関係のあることを示唆するわれわれの成績は興味深い知見の1つといえよう。

尿路性器疾患患者70例の尿中 PGE 排泄量は尿量および尿中ナトリウム排泄量と有意の正相関を示したが、尿蛋白量、尿浸透圧や尿中カリウム、クロール排泄量との間には有意の関係はなかった。すなわち、尿中 PGE 排泄は尿量依存性であり、ナトリウム排泄と

密接に関係することが示された。この成績は、尿中 PGE は尿量によって規定されるとの Bowden ら¹⁷⁾の報告と一致している。Abe ら⁹⁾は本態性高血圧患者の尿中 PGE 排泄量は尿中ナトリウム排泄量と有意の正相関のあることを報告、Papanicolaou ら³⁰⁾も同様の成績を示して、腎 PGE がナトリウム利尿因子として働く可能性を示唆した。最近、心不全や腹水を有する患者の尿中 PGE 排泄量は増加しており、これらの患者に PGs 生合成阻害剤のインドメサシンを投与すると急性腎不全を惹起することが警告されている^{31,32)}。すなわち、有効腎血漿流量が低下した状態では、合目的反応として腎 PGE の産生が亢進し、腎血流の保持と尿量や尿ナトリウム排泄に重要な役割を果たしているものと考えられる³¹⁾。また、Lupus erythematosus の患者でも尿中 PGE 排泄量が増加しており、PGs 生合成阻害剤の投与によって腎機能が悪化することが報告されている³³⁾。われわれの成績からもこれらの臨床的な現象は説明されるが、腎 PGs は腎を標的臓器とする他のホルモン、たとえばミネラルコルチコイド、抗利尿ホルモン、キニン・カリクレイン系やレニン・アンギオテンシン系などと密接に関係して、複雑な腎の恒常性維持機構を形成していると想定されている¹⁻³⁾。

Bartter 症候群は JG 細胞の過形成、高レニンおよび低カリウム血症などを主徴とするまれな疾患であるが、その病因として原発性に腎 PGs の産生亢進がおけるとされている³⁴⁾。この症候群における尿中 PGE の排泄は著明に増加し、低カリウム血症との関係が議論されている³⁵⁻³⁸⁾。われわれは、Bartter 症候群の尿中 PGE 排泄量を検討する機会はなかったが、今回の泌尿器疾患患者における成績では、尿中 PGE 排泄量と尿中カリウム排泄量との間には有意の関係をみなかった。腎髄質間質細胞の培養実験では、低カリウム処置により PGs 生合成が亢進し³⁷⁾、実験的低カリウム動物の尿中 PGs は増加することが知られている³⁸⁾。したがって、Bartter 症候群における尿中 PGs の増加の主因を低カリウム血症に求める報告もあるが³⁸⁾、これに否定的な人も多く^{35,36)}、カリウムイオンと PGs に関する検討は今後に残されている。

尿中 PGE の臨床的意義は高血圧性疾患、急性腎不全、Bartter 症候群などの腎疾患を中心として漸次明らかにされつつあるが、泌尿器科的腎疾患、特に閉塞性腎疾患の腎機能、腎血流量、電解質代謝などの面から活発な研究が期待される¹²⁾。そのためには、簡単な操作で、信頼性のある測定法の確立が必要であろう^{8,11)}。

結 論

泌尿器科領域における尿中 PGE の動向とその臨床的意義を検討する目的で、尿路性器疾患 70 例（男 46 例，女 24 例）の尿中 PGE 排泄量を測定し，つぎの結果を得た。

1) 尿中 PGE 排泄量は尿路結石症，尿路腫瘍，前立腺肥大症およびその他の尿路性器疾患では一定の傾向はなく，慢性糸球体腎炎，慢性腎不全および高血圧性疾患では低値であった。

2) 男 46 例の尿中 PGE 排泄量は 394.5 ± 237.3 ng/day，女 24 例は 261.1 ± 117.6 ng/day であり，男が高値を示す傾向がみられた。

3) 収縮期血圧が 150 mmHg 以上を示した 15 例の尿中 PGE 排泄量は非高血圧の 55 例より低値を示す傾向があった。

4) PSP 排泄 2 時間総量が 50 % 以下の症例の尿中 PGE 排泄量は 80 % 以上の例より有意に低値であった ($p < 0.05$)。

5) 尿路性器疾患患者の尿中 PGE 排泄量は尿量 ($r = 0.559$, $p < 0.001$, $n = 70$)，尿中ナトリウム排泄量 ($r = 0.657$, $p < 0.001$, $n = 69$) と有意の正の相関関係を示した。しかし，尿蛋白量，尿浸透圧および尿中カリウム，クロール排泄量との間には有意の関係はなかった。

以上の成績から，尿中 PGE 排泄は尿路性器疾患による特異的な傾向はなく，腎機能や尿量，尿中ナトリウム排泄と密接な関係にあることが示された。

本論文の要旨は第 10 回日本腎臓学会西部部会で発表した。なお，本研究の一部は昭和 54 年度文部省科学研究補助金 No. 457394 によった。

文 献

- 1) Dunn, M. J. and Hood, V. L.: Prostaglandins and the kidney. *Am. J. Physiol.*, **233**: 169~184, 1977.
- 2) Ramwell, P. W.: The prostaglandins (I),(II), Plenum press, New York, 1973.
- 3) 鹿取 信・山本尚三・佐藤和雄：プロスタグランジン。講談社，東京，1978.
- 4) Andersson, K. E. and Forman, A.: Effects of prostaglandins on the smooth muscle of the urinary tract. *Acta Pharmacol. et toxicol.*, **43**: 90~95, 1978.
- 5) Abrams, P. H., et al.: The synthesis and release of prostaglandins by human urinary bladder muscle in vitro. *Invest. Urol.*, **16**: 346~348, 1978.
- 6) Bultitude, M. I., Hillis, N. H. and Schutterworth K. E. D.: Clinical and experimental studies on the action of prostaglandins and their synthesis on detrusor muscle in vitro and in vivo. *Brit. J. Urol.*, **48**: 631~637, 1976.
- 7) 中新井邦夫・ほか：Prostaglandin $F_{2\alpha}$ 誘導体の膀胱尿管の排尿運動に関する実験的研究。泌尿紀要，**24**: 727~734, 1978.
- 8) 飯星元博・ほか：腎プロスタグランジンの研究—尿プロスタグランジン E 測定法の検討。西日泌尿，**41**: 33~37, 1979.
- 9) Abe, K., et al.: Effect of furosemide on urinary excretion of prostaglandin E in normal volunteers and patients with essential hypertension. *Prostaglandins*, **14**: 513~521, 1977.
- 10) Frölich, J. C., et al.: Urinary prostaglandins. Identification and origin. *J. Clin. Invest.*, **53**: 763~770, 1975.
- 11) Granström, E.: Radioimmunoassay of prostaglandins. *Prostaglandins*, **15**: 3~17, 1978.
- 12) Oliw, E.: Prostaglandins and kidney function. An experimental study in the rabbit. *Acta Physiol. scand.*, **46**: Suppl. 1, 7~55, 1979.
- 13) 鶴田一真・副島秀久・飯星元博：腎プロスタグランジンの研究—測定法の検討と正常家兎腎内分布について—。西日泌尿，**39**: 423~428, 1977.
- 14) Daniels, E. G.: Extraction of renomedullary prostaglandins. In kidney hormones, edited by Fisher, J. W., p.507~524, Academic Press, New York, 1971.
- 15) Brouhard, B. H., et al.: Immunoreactive urinary prostaglandins A and E in neonates, children, and adults. *Prostaglandins*, **15**: 881~887, 1978.
- 16) Seyberth, H. W., et al.: Quantification of the major urinary metabolite of the E prostaglandins by mass spectrometry: Evaluation of the method's application to clinical studies. *Prostaglandins*, **11**: 381~397, 1976.
- 17) Bowden, R. E., et al.: Urinary excretion of immunoreactive prostaglandins E: A circadian rhythm and the effect of posture. *Prostaglandins*, **14**: 151~161, 1977.
- 18) Siegler, R. L., et al.: Plasma prostaglandin E

- concentrations from birth through childhood. *J. Pediat.*, **91**: 734~737, 1977.
- 19) Day, N. A., Attallah, A. A. and Lee, J. B.: Presence of prostaglandin A and F in fetal kidney. *Prostaglandins*, **5**: 491~493, 1974.
- 20) Friedman, Z., et al.: Urinary excretion of prostaglandin E following the administration of furosemide and indomethacin to sick low-birth-weight infants. *J. Pediat.*, **93**: 512~515, 1978.
- 21) Wesson, L. G. and Lauler, D. P.: Diurnal cycle of glomerular filtration rate and sodium and chloride excretion during responses to altered salt and water balance in man. *J. Clin. Invest.*, **40**: 1967~1977, 1961.
- 22) Lee, J. B., et al.: Renomedullary vasodepressor substance, Medullin: Isolation, chemical characterization. *Clin. Res.*, **17**: 57~77, 1965.
- 23) 池上奎一・ほか: 尿路疾患と高血圧症。皮と泌, **23**: 3~14, 1961.
- 24) 池上奎一・ほか: 泌尿器科領域からみた高血圧の諸問題。日本医事新報, **2565**: 3~7, 1973.
- 25) 伊藤晴夫・三橋慎一・百瀬剛一: プロスタグランディンと腎機能。第1報: プロスタグランディン A_2 の PSP 排泄に与える影響について。日泌尿会誌, **65**: 44~53, 1974.
- 26) Bito, L. Z., et al.: Inhibition of renal prostaglandin metabolism and excretion by probenecid, bromocresol green and indomethacin. *Prostaglandins*, **12**: 639~646, 1976.
- 27) Rennick, B.: Renal tubular transport of prostaglandin E_2 and $F_{2\alpha}$: Inhibition by indomethacin and probenecid. *The Pharmacologist*, **18**: 162, 1976.
- 28) Kauker, M. L., et al.: Tracer microinjection studies of prostaglandin E_2 transport in the rat nephron. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **193**: 274~280, 1975.
- 29) Frölich, J. C., et al.: Analysis of renal prostaglandin synthesis by competitive protein binding assay and gas chromatography mass spectrometry. In advances in prostaglandin and thromboxane research, edited by Samuelsson, B. and Paoletti, R., Vol. 1, p.65~80, Raven press, New York, 1976.
- 30) Papanicolaou, N., et al.: Direct relationship between urinary prostaglandin E and sodium excretion in essential hypertensive patients. *Experientia*, **32**: 1015~1017, 1976.
- 31) Walshe, J. J. and Venuto, R. C.: Acute oliguric renal failure induced by indomethacin: Possible mechanism. *Ann. Int. Med.*, **91**: 47~49, 1979.
- 32) Tan, S. Y., et al.: Reversible acute renal failure induced by indomethacin. *J. Am. Med. Asso.*, **241**: 2732~2733, 1979.
- 33) Kimberg, P. P. and Plotz, P. H.: Elevated urinary prostaglandins and the effects of aspirin on renal function in Lupus erythematosus. *Ann. Int. Med.*, **89**: 336~341, 1978.
- 34) Fishman, M. P., et al.: Role of prostaglandins in the pathogenesis of Bartter's syndrome. *Am. J. Med.*, **60**: 785~797, 1976.
- 35) Bowden, R. E., et al.: Prostaglandin synthetase inhibitors in Bartter's syndrome. Effect on immunoreactive prostaglandin E excretion. *J. Am. Med. Asso.*, **239**: 117~121, 1978.
- 36) Zipser, R. D., et al.: Regulation of urinary prostaglandins in Bartter's syndrome. *Am. J. Med.*, **67**: 263~267, 1979.
- 37) Zusman, R. M. and Keiser, H. R.: Prostaglandin biosynthesis rabbit renomedullary interstitial cells in tissue culture. Stimulation by angiotensin II, bradykinin, and arginine vasopressin. *J. Clin. Invest.*, **60**: 215~223, 1977.
- 38) Galvez, O. G., et al.: Hemodynamics changes with hypokalemia. *Clin. Res.*, **25**: 454, 1977.

(1980年7月17日受付)