

最新利尿劑

延世醫大·藥理學教室 李 宇 柱

I. 緒 言

사람의 腎臟에는 各各 100萬個 程度의 nephron이 있는데 nephron은 絲球體 및 이에 따르는 細尿管의 單位體로서 細尿管은 다시 近位 細尿管, Henle's loop, 遠位 細尿管으로 區分한다. Nephron은 絲球體의 所在地에 따라서 두 가지로 大別된다. 卽 cortical nephron과 juxta-medullary nephron이다. 各 nephron의 起始部가 되는 絲球體는 直徑이 200 μ 되는 球型으로서 毛細血管의 둥치가 Bowman's capsule에 싸여있다. Bowman's capsule은 毛細血管細胞層과 細尿管細胞層의 두 層으로 되어 있으며 그 面積은 約 1.5m²나 된다. 이와같은 絲球體에는 afferent arteriole로부터 血液이 流入되어 efferent arteriole로 流出되는데 afferent arteriole는 다시 細尿管周圍에 複雜한 毛細血管網을 形成하고 있다. Cortical nephron은 約 80~85%를 차지하며 絲球體는 皮質에 存在하고 이에 따르는 細尿管도

大部分이 皮質內에 存在하고 있다. Juxtamedullary nephron은 15~20%를 차지하여 絲球體는 皮質의 中間에 位置하고 있으며 細尿管은 髓質內部에 깊숙히 들어가고 있기 때문에 Henle's loop는 相當히 길며 U字型으로 꾸부러져 있다. 또한 血管의 走行도 Henle's loop와 併走하여 U字型으로 꾸부러져 있어서 이런것을 vasarecta라 稱하고 있으며 이와같은 細尿管 및 毛細血管의 走行을 counter current system이라고 부른다. 또한 juxtamedullary nephron의 afferent arteriole는 efferent arteriole에 比해서 直徑이 적은데 이것은 느린 血流速度를 意味한다. 이와같은 各 nephron의 遠位 細尿管은 集合管을 通하여 腎盂에 連結이 되며 다시 輸尿管에 連結된 後 膀胱에 이르게 된다.

腎臟에는 이와같은 血管 以外에도 豊富한 淋巴의 供給을 받고 있으며 腎臟의 外膜은 얇지만 強韌한 構造를 가지고 있고 神經은 交感神經과 副交感神經의 支配를 받고 있으나

尿形成 및 分泌에 對한 作用은 輕微하고 不明한 點이 많다.

現在까지 알려진 尿形成過程을 綜合하면 絲絨體濾過, 細尿管再吸收 및 細尿管分泌 等の 세 가지로 大別할 수 있다.

1. 絲絨體濾過

安靜時에 心搏出量의 約 25%에 該當하는 約 11의 血液이 每分 腎臟을 通過하며 腎臟에 流入된 血液은 먼저 絲絨體에서 濾過가 된다. 이같은 絲絨體에서의 濾過는 血壓에 依한 物理學的 機轉으로 이루어진다. 大體로 動脈血壓의 約 70%에 該當하는 75mmHg 程度의 壓力이 絲絨體血細血管에 加해지나 正常的인 絲絨體毛細血管膜은 蛋白質, 脂肪 等の 濾過를 안시킴으로 約 30mmHg의 血漿蛋白의 滲透壓이 作用하게 되며 또한 腎臟의 間質組織에 依한 約 10mmHg의 低抗과 細尿管內壓의 10mmHg 程度의 低抗을 받게 되어 結果的으로는 約 20mmHg의 壓力으로 濾過가 이루어진다. 正常成人의 絲絨體濾過率은 約 120ml/min 이다. 絲絨體에서의 濾過는 尿形成過程의 始發點이 되나 絲絨體濾過液中에는 不必要한 排泄物質뿐 아니라 必要不可缺한 水分, 電解質 및 營養素 等이 含有되어 있기 때문에 體液의 質的, 量的인 保存을 爲하여 相當한 再吸收가 要求된다.

2. 細尿管再吸收

近位細尿管에서 約 80%의 水分이 再吸收되는데 近位細尿管末端에서도 尿는 等張性인 故로 溶質역시 約 80%가 再吸收되는 것을 알 수 있다. 이와같은 近位細尿管에서의 再吸收를 obligatory reabsorption 이라고 부른다. 大體로 이곳에서의 再吸收되는 機轉은 電解質의 active reabsorption에 依한 過程으로서 水分은 passive 하게 再吸收된다는 說이 支持를 받고 있다. 이러한 obligatory reabsorption 을 벗어난 나머지 水分 및 溶質의 再吸收를 facultative reabsorption 이라고 부르는데 이것은 주로 近位細尿管 및 集合管 等에서 腦下垂體後葉 호르몬인 ADH (antidiuretic hormone)의 調節로 이루어지는 再吸收를 意味한다.

近位細尿管에서 再吸收되는 物質은 glucose, galactose, fructose, sodium, potassium, phosphate, amino acid, sulfate, uric acid, ascorbic acid, acetoacetic acid, β -hydroxybutyric acid 等이 있는데 各物質의 再吸收에는 一定한 threshold 가 있어 어느量 以上은 再吸收가 안된다. 이같은 現象을 transport maximum(T_m)이라고 부르고 있다. 또한 이러한 T_m 値는 同一한 것이 아니며 相異한 transport system 이 存在하는 것 같고 또 一般的인 active transport system 에서와

마찬가지로 物質相互間에 相競的 或은 非相競的再吸收抑制作用이 나타나게 된다.

Henle's loop에서는 絲毬體濾過液의 約 5%가 再吸收되는데 特記할것은 juxtamedallary nephron의 上行性 Henle's loop에서는 sodium만 active하게 再吸收되고 水分은 再吸收 안된다는 것이다. 그래서 遠位細尿管起始部에서는 低張性인 尿가 되어있다.

遠位細尿管에서는 ADH의 存在如何에 따라 再吸收가 左右되는데 ADH 存在時는 濃縮된 少量의 尿를 排泄케 되고 反對로 ADH가 없는 狀態에서는 大量의 稀釋된 尿를 排泄케 된다. 即 ADH는 遠位細尿管과 集合管의 上皮細胞의 透過性을 允進시켜 水分移動을 容易하게 한다. 사람의 最高尿濃縮限度는 1400 mOsm/l로서 血漿의 約 5倍에 該當하는 濃縮이다. 그러나 ADH가 없을때는 約 30mOsm/l의 稀釋된 尿를 排泄하게 된다. 이와같은 尿의 濃縮機轉은 所謂 counter current exchanger 或은 multiplier system이 存在하기 때문이다. 그래서 遠位細尿管 및 集合管에서는 絲毬體濾過液의 約 19%를 再吸收하게 된다.

3. 細尿管分泌

細尿管에서는 上述한 再吸收外에 一定物質의 分泌機能도 나타내는데 電解質, 色素, 水素이온, ammonia,

弱有機酸, 藥物의 分解產物, 鹽基性物質 등을 active process에 依해서 分泌시키고 있다. 이中 水素이온, ammonia의 分泌는 sodium, potassium이온 등의 再吸收와 密接한 關聯이 있으며 尿의 酸性化過程에 要因이 되는 것이다. 이와같은 酸分泌能力은 血中 bicarbonate 濃度, potassium이온濃度, carbonic anhydrase level 및 副腎皮質 호르몬 등에 依해서 左右된다.

II. 利尿劑

各種原因으로 생기는 浮腫을 治療하는데 利尿劑를 適用하여 보려는 努力은 일찌기 16世紀에 Paracelsus에 依하여 mercurous chloride를 梅毒治療에 使用中이 이것이 顯著하게 浮腫을 減退시키는 作用을 나타낼을 觀察報告한 後 無機水銀製劑가 널리 利用되어 왔고 其後 數많은 利尿劑가 繼續紹介되었다. 1800年代에는 xanthine系藥物이 紹介되었고 1900년에는 acidifyiny salts가 紹介되었다. 그러나 最近에 와서 腎臟生理學의 發達과 더불어 一層 強力하고 副作用이 적은 利尿劑가 繼續研究되어 利尿劑의 使用에 一大革新을 가져온 느낌이 있다. 그中 現今 活潑하게 研究가 進行되어 널리 臨床的으로 使用되는 carbonic anhydrase inhibitors와 副腎皮質 호르몬 拮抗劑를 中心으로 最近에 紹介된 몇가지 利尿劑에 對하여서만

簡單히 論述하고자 한다.

1. Carbonic anhydrase inhibitor (脫碳酸酵素抑制劑)

Carbonic anhydrase 는 Roughton 等(1935)이 赤血球內에서 二酸化炭素(CO_2)의 水分과의 結合 或은 分解를 促進시키는 酵素로서 發見된 것인데 그 後 Davenport (1946)는 이러한 carbonic anhydrase 가 胃粘膜과 腎臟皮質에도 多量이 存在한다고 發表한 後 이것이 腎臟에서 酸分泌와 密接한 關係가 있을 것임을 示唆하였다. 一面 Strauss 와 Southworth (1938)는 sulfanilamide 劑를 使用할 때에 acidosis 가 招來됨을 觀察하고 Pitts 等(1945)은 sulfanilamide 劑가 이러한 carbonic anhydrase 의 作用을 抑制시키는데 起因된다고 報告하였다. 그래서 強力하고 또한 specific 한 carbonic anhydrase 의 抑制物質이 利尿作用을 出現시키리라는 推定으로 Roblin 과 Clapp (1950)은 acetazolamide (diamox)를 紹介하게 되었고 Maren 等(1954)에 依해 臨床적으로 應用하게 되었다. Carbonic anhydrase 는 zinc 를 含有하고 있는 一種의 metal-protein-enzyme로서 分子量은 約 3萬으로 보고 있다. 正常적으로는 腎臟細尿管細胞內에서 carbonic anhydrase 는 二酸化炭素(CO_2)와 물(H_2O)의 結合을 促進시켜 炭酸(H_2CO_3)을 形成케 한다. 이

와같이 形成된 炭酸은 다시 水素이온(H^+)과 bicarbonate 이온(HCO_3^-)으로 分解된다. 이때에 細尿管細胞內에 이온狀態로 分解되어 있는 물($\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{OH}^-$)의 OH^- 는 炭酸의 分解로 생긴 H^+ 과 結合해서 다시 물이 形成되며 물의 分解로 생긴 H^+ 은 細尿管細胞膜에서 細尿管腔內로 分泌되는데 이때 1對1의 比率로 細尿管尿中の NaHCO_3 의 分解로 생긴 sodium 이온(Na^+)과 交換하여 Na^+ 의 再吸收가 이루어진다. 以上の 炭酸의 分解로 생긴 HCO_3^- 과 再吸收된 Na^+ 는 毛細管內로 들어가서 NaHCO_3 를 形成하게 된다. 그리고 細尿管尿중에 남은 HCO_3^- 는 分泌된 H^+ 과 結合하여 H_2CO_3 를 形成하며 이것은 다시 H_2O 와 CO_2 로 分解되어 細尿管細胞內에 吸收된다.

그런故로 carbonic anhydrase 의 機能이 抑制되면 細尿管細胞內에서 炭酸의 形成이 抑制되는 故로 結果적으로 H^+ 의 分泌를 못하게 되고 H^+ 의 分泌가 抑制되면 Na^+ 의 再吸收를 못하게 된다. 그래서 再吸收 못한 NaHCO_3 는 그대로 細尿管腔內에 남게되어 equivalent 한 水分을 同伴하고 排泄하게 된다. 그래서 尿量은 增加되고 alkali 性인 尿가 되는 同時에 體內에서는 metabolic acidosis 가 招來된다. 이때에 分泌 못하는 H^+ 대신 K^+ 이 相競적으로 分泌케 되어 尿中 K^+ 排泄量도 增加

하게 된다. 그러나 長期間 carbonic anhydrase inhibitor 를 投藥時는 漸次 利尿效果가 減退되는데 그것은 血中 bicarbonate 의 濃度가 低下되기 때문에 細尿管에 濾過된 bicarbonate 量이 줄어들게 되어 濾過된 bicarbonate 는 水素이온 交換이 低下됨에도 不拘하고 거의 全部再吸收케 되는故로 尿量은 漸次 減少하게 된다.

以上과 같은 作用機轉을 나타내는 藥物로는 acetazolamide (Diamox), ethoxzolamide (Cardrase), methazolamide (Naptazane), dichlorophenamide (Daranide) 등이 있다. 以上の 藥物은 모두 經口으로 投與하게 되며 吸收는 比較的 迅速하고 作用時間은 約 8時間 程度이며 藥物의 排泄은 大體로 變化없이 24時間에 尿에 排泄된다. 副作用은 危險한 것은 아니나 間或 食慾減退, 疲勞感, 耳鳴, 四肢痛 등이 있고 드물게 allergy, 顆粒白血球減少症, 或은 腎石 등이 생길 수 있다. 用量은 Diamox, Cardrase 는 125~250mg 를 하루에 4回 投與하고 Naptazane 과 Daranide 는 25~50mg 들 하루에 2~4回 投與한다.

上記한 carbonic anhydrase 抑制 藥物外에 더욱 強力하고 長期 投與할 수 있는 物質을 研究中 1957年 Novello 는 두 sulfonamide group 을 가진 chlorothiazide 를 合成하고 同年 Beyer 에 依히서 臨床에 紹介

되었다.

Chlorothiazide 의 利尿作用機轉은 前述한 Diamox 와는 若干 差異가 있다. 即 chlorothiazide 는 細尿管에서 Cl^- 및 H_2O 의 再吸收作用이 처음에는 水銀利尿劑와 비슷하다. 水銀利尿劑는 細尿管에서 sodium 이온 같은 cation의 transport 에 必需的 enzyme 와 可逆性으로 mercaptide 들 形成하여 sodium 이온의 再吸收를 抑制시켜 利尿作用을 나타내는데 chlorothiazide 는 水銀利尿劑가 作用하는 것과 同一한 enzyme 은 아니나 그와 類似한 enzyme 의 抑制效果로 再吸收抑制作用이 나타나고 다시 二次的으로 carbonic anhydrase 抑制作用이 出現되어 더 強力한 利尿效果를 나타낸다고 알려져 있다. 그러나 이 藥物 역시 potassium 과 bicarbonate 같은 이온의 排泄을 增加하여 alkali 性尿를 排泄케 한다. 그러나 Diamox 에 비해 長時間 作用을 持續시킨다.

이 藥物도 吸收는 迅速히 되어 extracellular fluid 에만 分布되었다가 約 10時間 作用後에 尿에 排泄된다. 副作用은 惡心, 嘔吐程度이지만 長期間投與時는 potassium 의 喪失로 인한 無力症이 招來될 수 있고 筋肉의 痙縮과 血中尿酸增加로 인한 痛風이 發生할 경우가 가끔 있다. 또 顆粒白血球減少症이나 血小板減少症이 誘發되는 경우도 있다. 製劑

로는 chlorothiazide (Diuril) 0.5~1.0gm 1日 2回, hydrochlorothiazide (Hydrodiuril, esidrix) 0.5gm, flumethiazide (Ademol) 0.5gm, hydro-flumethiazide (Di-ademil) 25~200mg, benzthiazide (Na. clex) 24~50mg, bendroflumethiazide (Naturetin) 5~10mg, trichloromethiazide (Naqua) 2~8mg 2~8mg 등이 있다. 用量은 1日用量을 表示한다. 이中 Esidrix 와 Naturetin 은 作用時間이 길며 Naqua 는 potassium 排泄이 僅少한 것이 特徵이다.

2. 副腎皮質 호르몬拮抗劑

副腎皮質 호르몬 中 特別히 電解質 代謝와 密接한 關係를 가지고 있는 aldosterone 은 congestive heart failure 나 其他 浮腫을 招來하는 疾患時 大量으로 分泌되어 細尿管에서 sodium 再吸收를 增強시키고 potassium 의 排泄을 增加시킴을 Johnson 과 Conn (1958) 이 發表하였고 特別히 nephrotic edema 에서 aldosterone 의 生産이 促進된다고 하였다. 그래서 Kagawa (1957), Liddle (1958) 등은 aldosterone 의 17番炭素에 CO-CH₂OH 代身 spiro lactone 을 置換시킨 spironolactone 을 紹介하였는데 이 藥物은 aldosterone 과 相競的으로 拮抗作用을 나타내어 細尿管에서 sodium 再吸收를 抑制시킨다고 하였다. 이와같은 方向의 研

究는 아직도 繼續되어 있지만 이러한 aldosterone antagonist 는 aldosterone 分泌가 亢進된 患者에 있어서 特別히 效果가 크며 主로 遠位細尿管에서 aldosterone 과 相競的으로 拮抗作用을 나타내어 sodium 의 再吸收를 抑制시키며 尿中 sodium 排泄量을 增加시키고 尿量도 增加시키는데 potassium 排泄量은 增加시키지 않으며 tolerance 도 생기지 않은 것이 特徵이다. 經口의으로 投與해도 吸收되며 作用은 徐徐히 나타나 2~3日間 持續된다. 그러나 強力한 利尿作用은 없지만 다른 利尿劑에 效果가 없는 浮腫에 有效하며 特別히 cirrhosis, nephrosis 같이 aldosterone 의 生産이 增加되는 疾患에 有效하다. 製劑로는 spironolactone (Aldactone) 이 있으며 用量은 100~200mg 1日 4回 經口投與한다.

3. 其 他

上述한 利尿劑 以外에도 最近 約 10年 內外에 紹介된 藥物로 amino uracil 誘導體, phthalimidine 誘導體, triazine 誘導體 등이 있다. Amino uracil 系 藥物로는 1952年 Kattus 가 紹介한 amino metradine (Mictine) 이 있고 그後 amiso metradine (Rolicton) 이 紹介되었다. 이들 藥物은 xanthine 系利尿劑와 化學的 構造가 類似하여 같은 機轉에 依한 利尿作用을 나타내는 것으로 생각되는데 中等度の 劑 (86 계속)