

腎臟機能에 對한 Acetylsalicylic Acid 의 作用機轉에 關하여

全南大學校 醫科大學 藥理學教室

<指導 鞠 永 棕 副教授>

徐 載 熹

=Abstract=

On the Mechanism of the Action of Acetylsalicylic Acid on Renal Function

Jeh Hee Suh, M.D.

Department of Pharmacology, Chonnam University Medical School

(Directed by Assoc. Prof. Young Johng Kook)

Acetylsalicylic acid, administered intravenously in a dose of 120 mg+250 mg/h, markedly decreased the urinary excretion of sodium and chloride, and slightly depressed potassium excretion, so that the ratio of urinary concentrations of potassium to sodium increased after ASA. Osmolar and free water clearances also diminished during water diuresis, and free water reabsorption (TCH_2O) decreased after ASA during mannitol diuresis. Glomerular filtration rate and urine flow rate changed little.

When infused directly into a renal artery, ASA exhibited identical action on both kidneys, indicating that the renotropic action is mediated by some endogenous humoral agents or by some metabolites of ASA.

A dose of 100 mg i.v. of spironolactone, a aldosterone antagonist, slightly reversed the renal effect when given during maximum action of ASA. Ethacrynic acid could display its full diuretic action unhindered during maximum ASA action.

Above observations lead to the suggestion that acetylsalicylic acid might release aldosterone and the action on electrolyte excretion may be mediated by the mineralocorticoid.

緒 言

Salicylate의 排泄機轉에 關하여서는 많은 보고가 있으며, 尿酸, PAH, Prodenecid 등의 輸送에 미치는 작용에 關하여도 많은 지식이 얻어져 있으나,^{1,2)} 電解質의 배설에 미치는 작용에 關하여서는 알려진 바 적다.³⁾ Hetzel 등⁴⁾은 사람에서 Salicylate가 Na, Mg, PO_4 의 貯溜를 일으킨다고 하였고 Blane 등⁵⁾은 흰쥐에서, Gardier 등⁶⁾은 마우스에서, Ramsay 등³⁾은 개에 있어서 Na 및 K의 배설 감소를 보고하였으며 電解質의 배설의 감소

에 대하여서는 대체로 일치된 관찰을 하고 있으나 그 작용기전에 關하여서는 아직도 분명한 결론을 얻지 못하고 있다. Hetzel 등⁴⁾은 salicylate가 pituitary를 통하여 副腎을 자극하여 皮質호르몬의 분비를 촉진하는 결과라고 주장하고 있는데 반하여 Ramsay 등³⁾은 aldosterone을 통한 작용이 아니라 腎細尿管에 있어서의 Na 能力輸送機轉을 직접적으로 촉진시킨다고 주장하고 있다.

여기에 있어 著者は 腎臟生理의 最新 知見에 立脚하여 acetylsalicylic acid의 신장에 대한 작용을 다시 검토하고 더 나아가서 그 작용기전에 關하여 새로운 증거를 얻고자 하였다.

實驗材料 및 方法

실험에는 體重 10~17 kg의 雌雄 雜犬 18頭를 사용하였다.

마취는 mannitol 注入時에는 pentobarbital 30 mg/kg i. v.로써 行하였고 利尿時에는 chioralose 40 mg/kg + pentobarbital 10 mg/kg i. v.로 行하였다. 개는 背位로 固定하여 氣道에는 endotracheal tube 로써 호흡을 容易케 하고 膀胱內에는 Foley's catheter 를 넣어서 集尿하였다.

一側 腎臟에다 藥物을 투여한 실험에 있어서는 正中 切開로 開腹하여 兩側輸送管에 各各 PE(polyethylene) 管을 插入하여 따로 따로 集尿하도록 한뒤 개를 側臥位로 돌려 flank incision 으로써 腎動脈을 노출하여 23 gauge 주사침을 鈎狀으로 구부러 PE 管으로 연결 0.25~0.5 ml/min. 의 속도로 0.9% NaCl 용액을 注入하였으며 對照期後에 藥液과 교환, 같은 속도로 注入하였다.

Clearance 物質은 上肢의 靜脈에 연결한 注射液內에 첨가하였으며 每 clearance 期의 中間에 股動脈카누레에서 採血, 곧 遠沈 血漿을 분리하여 분석에 供하였다.

Creatinine 의 분석은 Phillips⁷⁾의 方法, Cl은 Kuschinsky 等⁸⁾의 方法에 의하여 측정하였고 Na 및 K는 flamephotometry 로써, 尿 및 血清의 osmolality는 cryoscopy 로 測定하였다.

Clearance 의 계산은 다음 公式에 依하였고,

$$C = \frac{U \cdot V}{P} \quad (U, P: \text{該當物質의 尿中 및 血漿內濃度})$$

(V: 尿量 · ml/min.)

Cosm(osmolar clearance)는

$$\text{Cosm} = \frac{\Delta^{\circ}U \times V}{\Delta^{\circ}P} \quad (\Delta^{\circ}U, \Delta^{\circ}P: \text{는 尿와 血漿의 氷點降下度})$$

Free water clearance 는

$$\text{CH}_2\text{O} = V - \text{Cosm} \text{ 으로 계산하였다.}$$

使用한 藥物은 acetylsalicylic acid 는 Bayer 會社의 Aspirin 을, Aldactone(spironolactone)은 Searle 會社에서, ethacrynic acid 는 Merck, Sharp & Dohme 會社에서 얻었다. Aldactone 은 100 mg 을 3 cc 의 ethanol 에 녹혀 徐히 靜脈內에 주사하였다.

實驗結果

[I] 靜脈內投與實驗 :

第 1 表는 acetylsalicylic acid(ASA 라 略함)가 개의 腎臟機能에 미치는 영향을 보여주는 代表的인 實驗例이다. 먼저 20 分씩 5 期의 對照期後에 ASA 120 mg 을 靜脈內로 주사하고 이어서 注射液中에 時間當 250 mg 이 공급되도록 첨가하였다. 이때 20~40 分後에는 별로 변화가 없으나 投與後 40 分부터는 ASA 의 작용이 나타나기 시작하였다.

이때 尿量은 3.55 ml/min. 에서 2.70 ml/min. 로 약간 감소를 나타냈으나 糸絨體濾過率(Ccr)은 변하지 아니하였

Table 1. Protocol of a representative experiment showing the effect of acetylsalicylic acid on the renal function of the dog

Time(min.)	Vol. (ml/min.)	Ccr (ml/min.)	UNaV (μ Eq/min.)	UKV (μ Eq/min.)	UCIV (μ Eq/min.)	UK/UNa	Cosm (ml/min.)	CH ₂ O (ml/min.)
0-20	3.65	65.7	325	60	428	0.183	5.96	-2.31
20-40	3.45	64.3	311	63	412	0.203	5.96	-2.51
40	120 mg ASA i. v. + 250 mg/h. ASA							
40-60	3.55	58.1	316	62	400	0.196	5.88	-2.33
60-80	3.25	66.5	270	54	393	0.200	5.54	-2.29
80-100	2.70	64.0	162	41	288	0.253	4.65	-1.95
100-120	2.70	65.6	108	31	255	0.287	4.37	-1.67

Abbreviations: Vol=rate of urine flow. Ccr=clearance of creatinine. UNaV, UKV and UCIV are amounts of the electrolytes excreted in urine. Cosm=osmolar clearance. CH₂O=free water clearance.

다. 尿中에 배설되는 Na의 量은 318 μ Eq/min. 에서 108로 약 1/3로 심히 감소하였으나 K의 배설량은 62 μ Eq/min. 에서 半減하였으며 Cl의 배설량도 半減하였다. 尿中の K와 Na농도의 比는 0.193에서 0.287로 증가하였으며 Cosm은 電解質 배설의 감소를 反映하여 5.96 ml/min. 에서 4.37로 감소하였고 CH₂O는 負值即 free water의 再吸收를 나타내는데 2.41의 對照值에서 1.67로 감소를 보여주고 있다.

즉, ASA는 電解質의 尿中배설을 감소시키는 작용을 갖고 있음을 알 수 있다.

이때 ASA의 작용은 대략 半時間~1時間의 지연을 보이고 2~3時間後에 最高作用을 나타내는 것이 특징적이며 尿量의 감소는 반드시 나타나지는 아니하였으나

Na의 배설량의 감소는 현저하였고 K의 배설량의 감소는 그리 현저하지 아니하여 尿中 K/Na의 比는 항상 상승하는 것을 볼 수 있었다.

第2表는 ASA 120 mg i.v. +250 mg/h를 투여한 실험 결과를 綜合 한 것이다. 여기에 있어서 Cont.는 ASA 투여 前의 對照值이고 ASA는 투여 後 2~3時間後 最大作用을 나타낼 때의 值이며 모두 連續인 2期의 成績을 平均한 值이다. 上部에는 mannitol 注入實驗이고 下部에는 低張液의 注入으로 水利尿를 일으키고 있을때의 ASA 작용을 보여 준 것이다.

第3表는 ASA 投與後의 변화를 對照值의 百分率로 표시하여 綜合한 것이다.

以上 ASA를 靜脈內투여하였을 때 나타나는 腎臟機

Table 2. Influence of ASA on renal function of the dog

No. of exp.		Vol. (ml/min.)	Ccr	UNaV	UKV (μ Eq/min.)	UCIV	UK/UNa	Cosm (ml/min.)	CH ₂ O
3	Cont.	2.85	43.9	293	36	242	0.122	2.42	0.43
	ASA	1.70	34.8	210	26	160	0.122	1.83	-0.13
4	Cont.	4.08	50.7	554	41	525	0.075	4.57	-0.50
	ASA	4.40	46.4	568	48	575	0.084	4.75	-0.35
5	Cont.	2.90	54.3	205	35	280	0.169	3.51	-0.61
	ASA	3.22	49.6	138	19	233	0.139	3.32	-0.11
6	Cont.	3.55	65.0	318	59	420	0.193	5.96	-2.41
	ASA	2.70	64.8	135	36	257	0.269	4.51	-1.81
7	Cont.	5.59	74.2	682	87	618	0.127	7.62	-2.03
	ASA	3.58	66.4	407	66	331	0.162	5.38	-1.80
8	Cont.	3.00	73.3	300	80	320	0.270	—	—
	ASA	6.16	79.4	224	71	275	0.324	—	—
15	Cont.	4.88	91.0	410	74	341	0.180	6.67	1.89
	ASA	4.85	90.3	204	44	231	0.214	5.46	0.51
9	Cont.	5.95	71.1	140	6	161	0.046	—	—
	ASA	5.85	70.7	117	10	121	0.089	—	—
10	Cont.	6.25	55.1	72	22	133	0.284	2.61	3.64
	ASA	4.05	48.4	72	21	107	0.295	1.91	2.14
11	Cont.	6.30	63.5	203	58	218	0.284	5.95	0.35
	ASA	4.10	49.9	19	51	109	2.740	5.44	-1.34
12	Cont.	6.60	38.1	521	66	506	0.127	9.16	2.56
	ASA	6.80	42.2	590	100	582	0.171	9.30	2.50
14	Cont.	6.20	52.2	56	8	84	0.149	—	—
	ASA	6.20	58.9	77	14	97	0.183	—	—

Cont. and ASA denote clearance periods before and after administration of acetylsalicylic acid, respectively. Mean values from two successive periods are taken. On the upper part are data during mannitol infusion, and the lower during water diuresis.

Table 3. Percent change after ASA administration

		Volume	Ccr	UNaV	UKV	UCIV
Mannitol infusion (7)	Control	3.8±0.4	64.6±6.2	395±63	59±8	392±52
	% change	+0.5±18.1	-6.1±5.1	-32±7.1	-24±6.4	-22±6.2
Water diuresis (5)	Control	6.3±0.1	56.0±5.6	198±89	32±13	220±7.4
	% change	-13.8±8.7	-6.6±5.9	-12±23	33±18	-13±12.5
Total (12)	Control	4.9±0.4	61.0±4.3	313±57	48±8	321±48
	% change	-5.5±10.6	-6.3±3.1	-24±10	-0.4±12	-18±5.7

能의 변화를 요약컨대, 尿量 및 絲絨體濾過率에는 有意한 변화가 없으며, 尿中배설되는 Na, K 및 Cl量은 3~4例를 除外하고는 모두 감소를 보였으며 尿中 K/Na의 比는 1例(exp. 3)를 除外하고는 심한 상승을 나타내었다. Cosm-은 exp.12의 1例를 除外하고는 모두 감소를 나타냈으며 free water clearance는 mannitol 注入外에는 大體적으로 負值의 감소 즉 $T^cH_2O(V-CH_2O)$ 의 감소, 즉 濃縮能力的의 低下를 보여주었으며 水利尿時에는 CH_2O 의 감소를 보여주었다. mannitol 注入時와 水利尿時의 作用의 차이는 後者의 경우 尿中 K 배설량은 오히려 증가의 경향을 보이고 있다는 점이었다.

[I] 腎動脈內로 注入한 實驗

以上과 같은 ASA의 腎臟作用이 Ramsay 등³⁾이 주장한 바와 같이 細尿管에서 직접적으로 Na pump를 촉진시키는 결과라고 한다면 一側의 腎動脈에다 少量의 ASA를 투여했을 경우 一側에 局限된 또는 一側에 더 현저한 作用이 나타날 것이 기대된다. 第1圖은 이와같은 3例의 實驗中 代表的인 例를 보여준 것이다.

여기에 있어서 2個의 對照期後에 一側 腎動脈에다 1 mg/min.의 ASA를 注入하면 60分後부터는 典型的인 ASA 效果, 即, 심한 Na 배설량의 감소와 약간의 K 배설량의 감소 그리고 Cosm 및 T^cH_2O 의 감소를 보여준다. 그러나 이런 作用은 注入側에만 局限된 것이 아니고 反對側腎臟에 대해서도 완전히 同一한 作用을 나타내었다. 120分에 ASA 注入率을 4倍로 증가시켰으나 더 以上の 변화는 나타나지 아니하였다.

이 實驗으로 ASA의 腎臟作用은 ASA 自體의 直接的인 作用이 아니라 어떠한 humoral agent를 통한 間接的인 作用이거나 또는 ASA의 metabolite에 의한 作用인 것으로 추측되었다.

[II] ASA 作用에 對한 Aldactone의 影響

ASA 作用後에 尿中 Na 배설량의 감소, 尿中 K/Na 比의 증가, 오랫동안의 지연, 그리고 一側腎에 注入時에 兩側에 同一한 作用을 나타내는 點等을 綜合하여 보면 ASA가 aldosterone을 통하여 作用하지 않는가 추측

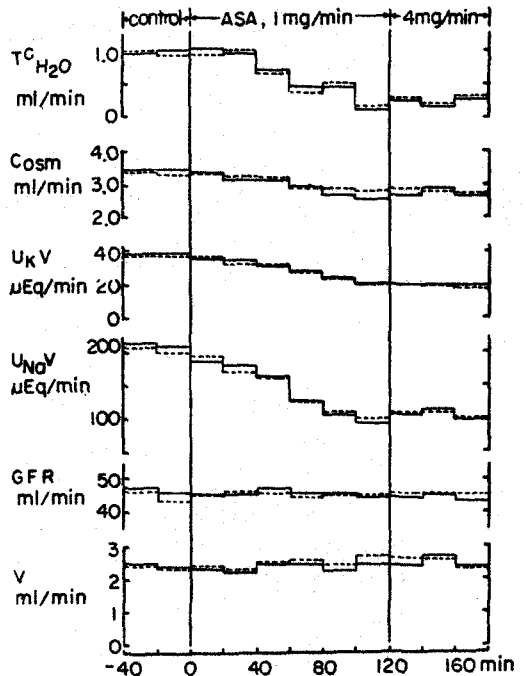


Fig. 1. Effect of acetylsalicylic acid infused into one renal artery on various parameters of renal function.

Solid lines, infused kidney, and dashed lines, contralateral kidney.

Abbreviations as in the table 1.

된다. 따라서 지금까지 알려진 가장 강력한 aldosterone antagonist인 Aldactone이 ASA 作用에 어떠한 영향을 미치는가 알아 보고자 하였다.

第2圖은 이와같은 實驗 3例中의 하나이다. 여기에 있어서 3期의 對照期後에 ASA를 120 mg i. v. + 250 mg/h 투여하면 尿量 및 絲絨體濾過率은 약간의 감소를 보이나 Na의 배설량은 20 μEq/min.의 對照值에서 심한 감소를 나타내어 200分後에 每分 14 μEq의 最下值를 보이고 있으며 K 배설량은 오히려 증가의 경향을 보이며 따라서 K/Na의 比는 심한 상승을 나타내는데 Aldactone

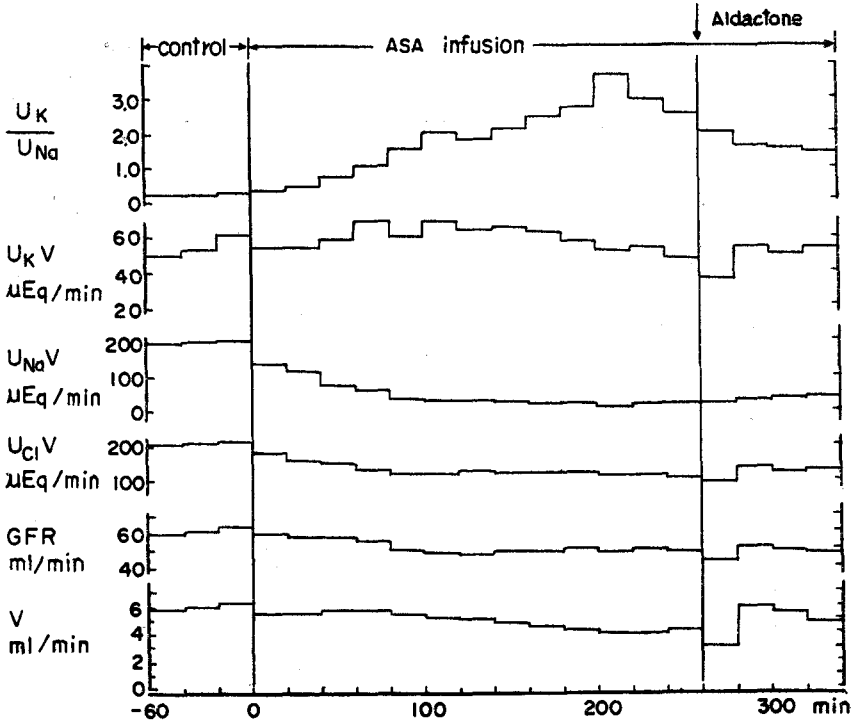


Fig. 2. Influence of Aldactone(spironolactone) on the renal action of acetylsalicylic acid.

ASA was infused at a rate of 250 mg/h preceded by a prime injection of 120 mg, i.v. 100 mg Aldactone was injected at the arrow.

을 투여하면 이와같은 ASA의 효과가 약간 減退하는 것을 볼 수 있었다. 卽 尿量이 다소 증가하고 Na 배설량은 19 μ Eq/min. 로 증가하였고 K 배설량은 큰 변동이 없었으며 Cl 배설량도 증가하였다. K/Na의 比는 상당히 下降함을 볼 수 있었다.

[IV] Ethacrynic acid 利尿作用에 對한 ASA의 影響

여기에 있어서는 ASA가 심한 antinatriuresis를 일으켰을 때 이와 反對로 작용하는 利尿劑가 그대로 작용을 나타낼 수 있는가 보고자 하였다. 卽 ASA의 最大作用時에도 ethacrynic acid는 하등 變換 없이 즉시 강력한 利尿作用을 나타낼 수 있음을 알 수 있었다.

考 按

本 연구에서 acetylsalicylic acid가 개의 腎臟에 있어서 電解質의 배설에 重大한 影響을 미치며 細尿管에 있어서의 ion 輸送을 촉진한다는 것을 알 수 있다. 이 사실은 여러가지 동물에서 관찰한 諸家^{3,4,5,6,7}의 보고와 一致한다. 특히 개에 있어서 그 작용을 관찰한 Ramsey 등⁹의 보고에 있어서 K의 배설의 감소가 Na 배설의 감소

보다 僅少하다고 한 점은 本 연구에 있어서 확인할 수 있었다. 本 연구에 있어서는 더 나아가 Cosm 및 CH₂O에 대한 작용을 관찰하였으며, 一側腎臟에 注入한 실험으로써 ASA 自體의 直接作用이 아니라 어떤 endogenous humoral agent 또는 ASA의 metabolite에 의한 작용임을 밝혔고 더 나아가 aldosterone과의 關係를 追究하였다.

먼저 ASA 작용時的 Cosm 및 CH₂O의 변동에 관하여 考察해 보건대, 現今의 腎臟生理學의 知識^{9,10}으로는 尿의 濃縮 및 稀釋能力은 Henle's loop의 對向流增幅系¹¹의 작용으로 생긴 medulla 및 papilla의 組織內 高張性이 근본적인 역할을 하며 脫水狀態 卽 ADH의 血中濃도가 높은 상태에서는 遠位細尿管 및 集合管의 透過性이 增大하여 水分이 高張性인 組織間隙에 흡수된다고 하며 또 반대로 水利尿時 卽 ADH가 缺乏될 때에는 Henle氏馬蹄의 上行脚에서 생긴 低張性인 尿가 그대로 尿中에 배설되는 것이라고 알려져 있다. 이와 같은 사실에 立脚하여 Heinemann 등,¹² Suki 등¹³은 CH₂O와 T¹⁴CH₂O의 변동으로써 利尿劑의 腎臟內의 作用點을 推定할 수 있다고 주장하고 있다.

Table 4. A representative experiment showing unaltered effectiveness of ethacrynic acid during antidiuresis induced by acetylsalicylic acid.

Time (min.)	Vol Ccr (ml/min.)	UNaV UKV UClV (μ Eq/min.)	Nareab Kreab (% of filt)	Cosm OH ₂ O (ml/min.)
0-20	5.68 76.2	699 91 633	93.7 64.0	7.70 -2.02
20-40	5.50 72.1	665 83 602	98.7 65.0	7.53 -2.03
40	120 mg ASA i.v. + 250 mg/h ASA			
40-60	6.33 74.4	629 80 553	94.2 69.0	7.21 -1.88
60-80	4.65 68.3	502 70 447	94.9 69.0	6.29 -1.64
80-100	4.35 66.2	470 74 411	95.0 68.0	6.28 -1.93
100-120	3.90 62.8	437 66 360	95.1 70.0	5.82 -1.92
120-140	3.25 69.8	377 65 302	96.2 73.0	4.93 -1.68
140	ethacrynic acid, 1mg/kg i.v.			
140-150	9.60 —	1186 126 1190	— —	11.25 -1.65
150-160	13.05 54.4	1460 143 1597	80.8 20.0	13.37 -0.32
160-170	14.90 58.6	1610 149 1682	80.4 28.0	14.50 +0.40
170-180	11.40 —	1140 131 1232	— —	11.30 +0.10

Abbreviations as in table 1.

이 연구에 있어서 ASA 투여로 水利尿時의 CH₂O가 감소하였고 mannitol 利尿中 negative CH₂O 即 TCH₂O 역시 감소하였는데 이 사실을 前記知見에 비추어 그 作用點을 추측해 보면 i) 만약 sodium 再吸收의 촉진인 遠位細尿管에서 일어난다면 水利尿時에는 遠位細尿管 및 集合管의 水分透過性이 없기 때문에 Cosm의 감소와 더불어 CH₂O가 증가 해야되고 尿量은 크게 변하지 않을 것이고 ii) Henle's loop의 上行脚에서의 Na 再吸收가 촉진된다면 여기에서는 [Na 再吸收에 水分이 同伴하지 않기 때문에 Cosm의 감소와 CH₂O의 증가가 隨伴되어야 할 것이고 ADH의 존재下에서는 TCH₂O가 증가할 것이다. iii) 近位細尿管에서의 Na 再吸收가 촉진되는 경우에는, 여기서는 等張의으로 水分이 再吸收되므로 遠位部에 제공되는 濾液 및 輸送에 대한 負荷(load)도 감소하게 될 것이고 따라서 Cosm의 감소와 더불어 CH₂O도(따라서 尿量도) 감소하게 될 것이고 Henle's의 上行脚에서의 Na 再吸收量도 줄어들게 될 것이므로 抗利尿時의 TCH₂O도 감소할 것이라고 추측된다. 따라서 본 연구 결과는 ASA는 주로 近位細尿管에 작용함과 동시에 일부 遠位細尿管에 대한 작용도 있는 것으로 추측된다. 그러나, 이와같은 論議는 理想的인 상태 즉 完全한 水利尿(血中 ADH의 濃도가 零인 상태)를 얻기 어려우며 또 여러가지 他因子の 影響을 받기 쉬우므로 粗雜한 推論에 不遇할 것 같다.

腎細尿管에 있어서의 電解質의 輸送에 關한 最新知見을 要約하면 Na는 近位 및 遠位細尿管 그리고 Henle's

loop의 上行脚에서 能動的으로 輸送이 되며 Cl은 受動的으로 輸送이 되고 K는 近位細尿管에서 實質的으로 全部吸收되고 尿中에 배설되는 K는 遠位細尿管에서 분비된 것이라는 사실이 確定되었다.^{14,15,16)} 遠位細尿管에서의 K의 분비에 관하여서는 Na⁺와 K⁺ 또는 H⁺와 交換하는 pump가 內腔面에 존재하여 이 pump가 aldosterone에 의하여 촉진된다고 從來 믿어져 왔으나,¹⁷⁾ 그뒤 Malnic 등^{18,19)}에 의하여 K의 분비는 受動的이라는 것이 micropuncture 실험으로 알려졌고, 또 遠位細尿管에서의 Na의 再吸收와 K의 분비가 1:1이 아니고 20:1에 가까우며,¹⁶⁾ 또 "carrier-coupled pump의 존재가 否定되고 오히려 Na의 再吸收에 따라 생긴 電位差에 의하여 K의 受動的인 분비가 일어난다고 믿어지고 있다.²⁰⁾ 또 Hierholzer^{21,22)} 등은 micropuncture 실험으로써 aldosterone이 遠位뿐 아니라 近位細尿管에서도 작용을 나타내며 Na의 再吸收를 촉진시킨다는 것을 증명하였다.

本연구에 있어서 ASA에 의한 尿中 Na 배설량의 심한 감소, K 배설량의 약간의 감소와 K/Na比의 증가 등의 諸變動을 上記의 新知見에 비추어 考察하여 보면 ASA의 작용이 aldosterone의 작용과 類似함을 볼 수 있다. 即 近位細尿管에서 Na의 再吸收가 촉진되고 (近位細尿管內는 電位差가 零이며 K의 분비는 일어나지 않으며 Na가 能動的으로 再吸收된다). 따라서 더 적은 Na가 遠位細尿管에 공급되는데 여기에서 역시 Na의 再吸收가 촉진되고 內腔內의 심한 負電位差 때문에 K가 분비되어 나가는 결과라고 설명할 수 있다.

一側 腎臟에 ASA 를 注入한 실험결과는 ASA 의 直接的인 aldosterone 樣 作用보다는 오히려 aldosterone 에 의한 間接的인 作用인듯 하며, 그 작용에 있어서 30 分の 作用지연,²¹⁾ 그리고 Aldactone 에 의한 ASA 効果의 약간의 減少등은 이와같은 추측을 뒷받침하고 있다. Aldactone 은 aldosterone 의 相競的 抑制劑로서 알려져 있으나,²³⁾ 여기에서 사용한 量, 그리고 투여하는 方式 等의 適, 不適을 알 수 없기 때문에 이 實驗結果를 그대로 받아 들일 수는 없겠으나 一時的으로 ASA 의 效果를 억제한 것은 看過할 수 없다. ASA 의 腎臟作用이 aldosterone 을 통한 것이라고 斷定하기 까지에는 더 많은 直接的 間接的인 證據가 提示되어야 되겠으며 또한 ASA 가 adrenal cortex 를 直接 stimulate 하여 aldosterone 產出을 촉진시키는 것인지 또는 遊離를 촉진시키는 것인지, 혹은 pituitary-adrenal axis 를 통해 stimulate 하는 것인지에 관하여서도 앞으로 究明해야할 문제일 것이다. 初期의 研究者들은 salicylate 에 의하여 adrenal 의 cholesterol, ascorbic acid 의 量이 감소한다는 사실, hypophysectomized rat 에서는 이런 反應이 나타나지 않는 點으로 미루어 ASA 가 ACTH 의 分비를 촉진시킨다고 하였고, salicylate 투여 後에 plasma 내의 17-ketosteroid 가 증가한다고 하였으나 一部에서는 salicylate 투여後 尿中 17-KS 배설량의 감소를 보고하였고 또 cold stress 時와 ASA 투여 後의 尿中 electrolyte 배설 pattern 과의 差異등을 들어 ASA 의 pituitary-adrenal stimulation 을 否定하고 있다.^{3,5)} 이와같은 論議는 血中 aldosterone 농도 또는 aldosterone production rate 를 측정함으로써 解決할 수 있을 것으로 믿어진다.

끝으로 ASA 의 最大作用中에도 ethacrynic acid 는 하등 영향을 받지 않고 그 작용을 나타낼 수 있는 點은 이 두 藥物의 작용點이 同一하지 않는 것을 示唆하고 實際적으로 ASA 의 副作用으로 Na 貯溜가 招來됐을 경우에 이와같은 利尿劑로써 쉽게 矯正할 수 있음을 보여주고 있다.

總 括

Acetylsalicylic acid 는 개에 있어서 尿中 Na, Cl 의 排泄量을 현저히 감소시켰고 K 의 排泄量도 약간 감소시켰으며 이때 尿中の K/Na 比는 上昇하였다. 또한 ASA 는 Cosm 및 CH₂O 와 T¹⁴C₂H₂O 의 감소를 招來하였다. 이때 絲毬體濾過率 및 尿量은 크게 變動하지 아니하였다.

一側 腎動脈內에 ASA 를 注入한 실험에 있어서도 兩側 腎臟에 同一한 작용을 나타냈다.

ASA 作用이 最大에 도달하였을 때 Aldactone(spiro-

noactone) 100 mg 을 투여하면 電解質배설에 대한 ASA 의 작용이 一時 減弱됨을 볼 수 있었다. 또한 ASA 의 最大作用下에서도 ethacrynic acid 는 利尿作用을 나타낼 수 있었다.

以上の 결과 ASA 의 腎臟機能에 대한 작용은 ASA 의 直接作用보다는 aldosterone 을 통한 작용이라고 추측된다.

參 考 文 獻

- 1) Smith, M.J.H. and P.K. Smith: *Absorption, metabolism and excretion of salicylates. In: Salicylates. A critical bibliographic review. New York: Interscience, 1966, p.5.*
- 2) Elliott, H.C.: *Salicylates: Metabolism and biochemical effects. A review. Alabama J. Med. Sci. 1:38-48, 1964.*
- 3) Ramsay, A.G. and H.C. Elliott: *Effect of acetylsalicylic acid on ionic reabsorption in the renal tubule. Am. J. Physiol. 213:323, 1967.*
- 4) Hetzel, B.S., J.S. Charnock and H. Lander: *Metabolic effects of salicylate in man. Metabolism 8:205, 1959.*
- 5) Blane, G.F. and K.A. Munday: *Effects of salicylate administration on reputed indices of adrenal cortical activity in the rat. J. Pharm. Pharmacol. 13:595, 1961.*
- 6) Gardier, R.W., R. Steen and A.B. Richards: *Water and electrolyte pharmacodynamics of aspirin. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 109:824, 1962.*
- 7) Phillips, R.A.: *Quantitative clinical chemistry. by Peters and Van Slyke, Williams & Wilkins, Baltimore, Vol. 2, Methods, 1943.*
- 8) Kuschinsky, G. and H. Langbecker: *Eine mercurimetrische Bestimmung des Chlorids im Harn. Biochem. Z. 318:164, 1948.*
- 9) Pitts, R.F.: *Physiology of the kidney and body fluids. Year Book Medical Publishers, Chicago, 2nd ed., 1968, p.116.*
- 10) Windhager, E.E.: *Micropuncture technique and nephron function. Molecular Biology and Medicine Ser., Appleton-Century-Crofts, New York, 1968. p.153.*
- 11) Wirz, H., B. Hargitay and W. Kuhn: *Lokalisation des Konzentrierungsprozesses in der Niere durch*

- direkte Kryoskopie. Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta* 9:196, 1951.
- 12) Heinemann, H.O., F.E. Demartini and J.H. Laragh: *The effect of chlorothiazide on renal excretion of electrolytes and free water. Am. J. Med.* 26:853, 1959.
- 13) Suki, W., F.C. Rector, Jr. and D.W. Seldin: *The site of action of furosemide and other sulfonamide diuretics in the dog. J. Clin. Invest.* 44:1458, 1965.
- 14) Berliner, R.W., T.J., Kennedy, Jr. and J. Orloff: *Factors affecting transport of potassium and hydrogen ion by renal tubules. Arch. Int. Pharmacodyn.* 97:299, 1954.
- 15) Malnic, G., R.M. Klose and G. Giebisch: *Micro-puncture study of renal potassium excretion in the rat. Am. J. Physiol.* 206:674, 1964.
- 16) Giebisch, G. and E.E. Windhager: *Renal tubular transfer of sodium, chloride and potassium. Am. J. Med.* 36:643, 1964.
- 17) Pitts, R.F.: *The physiological basis of diuretic therapy. Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1959. p.82.*
- 18) Malnic, G., R.M. Klose and G. Giebisch: *Micro-puncture study of distal tubular potassium and sodium transport in rat nephron. Am. J. Physiol.* 211:529, 1966.
- 19) Malnic G., R.M. Klose and G. Giebisch: *Micro-perfusion study of distal tubular potassium and sodium transfer in rat kidney. Am. J. Physiol.* 211:548, 1966.
- 20) Berliner, R.W.: *Potassium excretion by the kidney. Jap. J. Nephrol* 7:1.