

개의 腎內血流에 미치는 Isoproterenol 의 影響

全南大學校 醫科大學 藥理學教室

<指導 韓 永 棕 副教授>

朴 基 東

Abstract =

Influence of Isoproterenol on Intra-renal Blood Flow in the Dog

Ki-Dong Park, M.D.

*Department of Pharmacology, Chonnam University Medical School
Kwangju, Korea*

<Directed by Assoc. Prof. Young Johng Kook>

The direct effect of isoproterenol on renal function, when given intravenously, is usually obscured by its potent hypotensive action.

To obviate the latter action, isoproterenol was infused directly into one renal artery of the dog, the other kidney serving as a control for the general action. And following results were obtained.

In the first series of experiments, the direct action of isoproterenol was ascertained. 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. reduced on both kidneys the urine flow, clearances of PAH and creatinine, as well as the amount of sodium excreted, but the effect was weaker on the experimental side than on contralateral side. With 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$., two cases among 6 experiments showed marked diuresis, two cases no apparent effect, and another two marked antidiuresis on the experimental kidney, whereas the contralateral kidney exhibited antidiuresis in all cases. Further reducing the dose unmasked the diuretic action on the experimental kidney.

In another series, the effects of isoproterenol on the blood flow distribution within the kidney and on sodium concentration gradient within the kidney tissue were observed. 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ isoproterenol markedly increased the medullary plasma flow and slightly increased total renal plasma flow and glomerular filtration rate, along with concomitant increase in the amount of sodium excreted and osmolar clearance, and decrease in reabsorption of free water. Sodium concentration gradient markedly decreased in the experimental kidney, reaching 2/3 of the value observed in the contralateral kidney at the papilla.

It is thus concluded that isoproterenol exerts a diuretic action, when infused directly into a renal artery, and the mechanism of the action rests on its hemodynamic action, substantiated as the increase in glomerular filtration and in the medullary blood flow, resulting in washout of hyperosmolality produced by the countercurrent multiplier system.

緒 論

개의 腎臟機能에 미치는 isoproterenol 의 影響에 關하

여 本教室 崔¹⁾는 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 靜脈內 注入時에 一時的인 全身血壓의 下降에 따르는 減尿後에 約 30 分에 亾하는 利尿作用을 觀察 報告하였다.

이때 尿量 및 尿中 Na 排泄量의 增加는 腎內 血流力學的인 變動 即 腎血流(RPF)와 糸毬體濾過率(GFR)의 增加와 密接한 關係가 있으며 腎細尿管에 對한 直接的인 作用이 아님을 示唆하였다.

그러나 isoproterenol 을 全身으로 投與하면 降壓作用이 甚하여 腎臟에 對한 直接的인 作用인 陰蔽되기 쉽고 또한 다른 內因性 物質을 통한 二次的인 作用도 兼할 수 있기 때문에 本研究에서는 한쪽 腎動脈에다 直接 isoproterenol 을 注入하여 他側과 比較하여 腎臟에 對한 直接作用을 觀察하고자 하였다. 또한 더 나아가, 髓質 및 乳頭部를 灌流하는 直血管이 對向流交換系를 이루고 髓質의 高張性을 維持하는데 重要な 役割을 함이 알려져 있으므로, 2,3) 이 髓質血流에 對한 isoproterenol의 影響을 觀察하고 이때 腎髓質 및 乳頭部에 形成된 高張性이 어떻게 變하는가를 究明하여, 새로운 腎臟生理學的知見⁴⁾에 立脚하여 isoproterenol의 腎臟作用을 理解하고자 하였다.

實驗材料 및 方法

實驗에는 體重 11~17 kg의 雌雄雜犬을 使用하였으며 實驗前夜부터 絶食시켰다. 麻酔는 pentobarbital 30 mg/kg iv 로써 行하였으며 必要에 따라 少量씩 添加하였다. 개는 背位로 固定하여 呼吸을 容易케하기 爲하여 氣道에 endotracheal tube 를 넣었으며 靜脈內注液은 上肢靜脈에 行하였다.

手術은 正中線을 따라 開腹하여 兩側 輸尿管에 PE 管을 插入, 따로 따로 集尿케 하고 切創을 wound clip 로 封鎖하고 개를 側臥位로 하여 flank incision 을 加하여 一側腎動脈을 露出し켜 鉤狀으로 구부린 23~4 gauge 注射針으로 穿刺하여 여기에 가는 PE 관으로 Harvard infusion pump 에 연결하여 0.25 ml/min.의 속도로 0.9% saline 을 계속 注入하여 注射針이 막히지 않도록 하고 注液은 같은 食鹽水에 녹여 注射器를 交換하여 注入하였다. 腎內血流을 測定하는 實驗에 있어서는 頸靜脈 또는 卵巢靜脈을 通하여 카테터를 넣어 腎靜脈에 導入하여 固定하였으며 역시 0.25 ml/min.의 0.9% 食鹽水의 계속 注入으로써 管內 凝血을 防止하였다가 必要에 따라 採血하였다.

Clearance 物質의 血中濃度を 알기 爲해서는 股動脈內에 PE 管을 插入하여 두고 이를 heparin 加食鹽水로 채워두고 必要에 따라 採血하였다.

Clearance 物質은 願하는 血中濃도에 一時에 到達하도록 "prime" 注射後에 곧이어 靜注液內에 尿中에 排泄되는 量만큼 添加하여 血中濃도가 一定하게 維持되도록 하였으며 尿量이 一定해진 後에 集尿를 施行하였다.

全身血壓은 股動脈에 水銀 manometer 를 連結하여 kymograph 上에 描記 觀察하였다. 腎內髓質 血流의 測定은 Pilkington⁵⁾의 方法에 準하여 動脈血 및 腎靜脈血을 同時에 採血하여 即時 10 倍容의 10% TCA 로 除蛋白하여 血中 PAH 濃度を 測定하고 한편 動脈血의 hematocrit 를 測定하여 다음 公式⁶⁾에 依하여 計算하였다.

$$TRBF = \frac{(UPAH - VPAH) \times V}{APAH - VPAH}$$

$$TRPF = TRBF \times (1 - Hct)$$

$$MPF = TRPF - CPAH$$

여기에 있어서

TRBF = Total renal blood flow (總腎血流)

TRPF = " " plasma flow (總腎血漿流)

MPF = medullary plasma flow (腎髓質血漿流)

UPAH, APAH, VPAH 는 各各 尿中, 動脈 血內 靜脈血內의 PAH 濃度이며, V 는 尿量, Hct 는 hematocrit, CPAH 는 PAH clearance 를 表示한다.

腎組織內의 電解質의 測定에는 腎을 剔出하여 即時 腎臟을 縱軸으로 兩分하여 肉眼으로 外側에서부터 皮質 (Cortex, C), 髓質外層(outer medulla, OM), 髓質內層(inner medulla IM) 그리고 乳頭部(Papilla, P)로 區分하여 約 100~150 mg의 切片을 잘라서 濾紙로 除濕하여 即時 torsion balance 로 무게를 잰 뒤 試驗管에 넣어 一定量의 conc. HNO₃로 digest 한 後 適當히 희석하여 測定하였다.

Creatinine 은 Phillips의 方法,⁷⁾ 血漿 및 尿中 PAH 는 Smith 等⁸⁾의 方法에 依하여 測定하였고, Na 및 K 는 flame photometry 로써, osmolality 는 cryoscopy 로 測定하였다.

Cosm (osmolar clearance)은 $\frac{\Delta^{\circ}U \times V}{\Delta^{\circ}P}$ ($\Delta^{\circ}U$ 및 $\Delta^{\circ}P$ 는 尿와 血漿의 氷點降下度)로 計算하였으며 CH_2O (free water clearance) = $V - Cosm$ 이며 $T^{\circ}H_2O$ (solute-free water reabsorption) = $Cosm - V$ 로 計算하였다.

使用된 藥物은 isoproterenol hydrochloride 이며 投與量은 base 로 換算한 것이다.

實驗 結果

먼저 大量으로서 1 μg/kg/min.의 isoproterenol 을 一側 腎動脈에다 注入한 例에 있어서는 全身血壓이 甚히 下降하고 脈搏이 促進되며 腎臟에 對해서도 靜脈內投與時와 같이 兩側 모두 尿量이 減少하였다. 第1圖은 이와 같은 實驗 3 例中의 代表的인 例이다.

이 例에 있어서는 每 15 分間의 對照期 後에 isoproterenol 1 μg/kg/min. 를 左腎動脈에다 注入한 15 分 後 다시 saline 으로 바꿨다. 여기에 있어서 尿量은 左右 若干

의 差가 있었으나 isoproterenol 投與時에는 兩側 모두 현저히 감소하여 實驗腎(isoproterenol 注入腎)은 3.7에서 2.1 ml/min.으로 減少하는 데 反하여 對照腎에서는 2.4에서 0.4 ml/min.로 심히 감소하였다가 注液을 saline으로 바꾸면 15分後에 元狀으로 回復됨을 볼 수 있으며 尿中排泄量도 大略 尿量과 비슷한 經過를 取함을 볼 수 있다. 이때 CPAH 및 Ccr 은 isoproterenol 注入時에 兩側 모두 減少하나 實驗腎에서는 對照腎에 比해서 減少가 훨씬 輕함을 볼 수 있다.

여기에 있어서 注目할 만한 것은 이와같은 大量的 注入時에는 全身血壓의 甚한 降下로 兩側 모두 機能이 減退하지만 isoproterenol 注入側에 있어서는 그 減少가 弱하며 全身血壓降下 效果에 相反되는, 即 RPF(renal plasma flow) 및 GFR(glomerular filtration rate)의 增大 效果가 顯赫 있음을 짐작할 수 있다.

다음에 投與量을 1/10로 줄여 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.를 投

與한 6例를 第1表에 綜合하여 보았다.

여기에 있어서 尿量을 보면 實驗腎(E)에 있어서 6例中 3例는 顯著히 增加하였고 對照腎(C)은 全例에 있어서 激減을 보였다. CPAH는 實驗腎에서는 1例를 除外하고는 變化가 없거나 若干의 增加를 보임에 反하여 對照腎은 모두 甚한 減少를 보였으며 Ccr도 大略 CPAH의 變動과 並行하여 實驗腎에선 1例의 減少에 反하여 對照腎에서는 全例에 있어서 현저히 減少하였다. 尿中에 排泄되는 Na量도 對照腎에서는 顯著한 減少를 보이는데 反하여 實驗腎에서는 2例에서만 減少를 보였으며 K배설量은 減少가 甚하지 않고 對照腎에서도 2例에서 若干의 增加를 보이고 實驗腎에서는 4例에서 若干의 增加를 보였고 Cosm은 Na배설量과 大略 並行함을 볼 수 있었다.

이 實驗의 結果 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.의 量으로도 對照腎에 對한 全身作用이 弱하지만 出現하여 全例에 있어서 모든 腎機能의 尺度가 減退함을 보여준다 實驗腎에 있어서는 減退가 현저치 않으며 數例에서는 오히려 增大를 보여주고 있어 isoproterenol의 腎臟에 對한 直接作用을 보여주고 있다.

投與量을 더 줄여 0.01~0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.을 投與하면 對照腎에 對한 作用은 거의 없으며 實驗腎에 對한 作用이 더 현저해짐을 볼 수 있었다. 第2表는 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.를 投與한 代表的인 例를 보여준 것이다.

이 實驗에 있어서는 左側腎動脈에 注液하면서 同側 卵巢靜脈을 經由하여 腎靜脈으로 挿入한 catheter를 通해서 腎靜脈血을 採血 EPAH를 測定하여 腎內血流를 計算하여 보았다.

尿量을 보면 對照腎에 있어서 0.38에서 0.30 ml/min.로 약간 減少의 傾向을 보이다가 다시 回復되는 反面 實驗腎에서는 0.20 ml에서 30% 以上の 增加를 보이고 있다.

이때 CPAH와 Ccr은 對照腎에서 若干 減少後에 增加를 보이고 實驗腎에서는 Ccr의 增加를 보이고 있다. 이때 實驗腎의 CPAH는 別로 큰 增加를 보이지 않으나 總腎血漿流(TRPF)가 平均 90 ml/min.의 投與前值에서 108 ml/min로 甚히 增大하여 髓質血漿流(MPF)는 2.3의 投與前值에서 約 6~7倍의 增加를 보이며 isoproterenol에 依하여 가장 현저한 影響을 받는 것이 이 髓質血漿流임을 보여 주고 있다. 이때 尿中 Na 배설量 및 Cosm도 對照腎에서는 減少를, 實驗腎에서는 增加를 보이고 있으며 尿의 濃縮能力을 나타내는 $T^{\circ}\text{H}_2\text{O}$ 도 對照腎에서는 一時的인 若干의 감소후에 다시 回復하여 큰 效果를 볼 수 없으나 實驗腎에서는 顯著히 減少됨을 볼 수 있다.

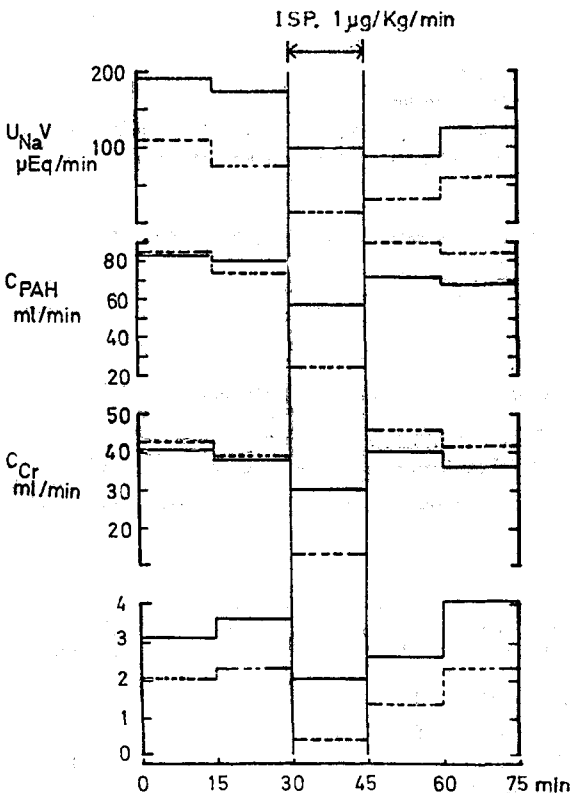


Fig. 1. Effect of isoproterenol on renal function of the dog. 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. was infused into the left renal artery for 15 minutes. V=urine flow; Ccr and CPAH are clearances of creatinine and para-amino-hippuric acid, respectively; UNaV denotes the amount of Na excreted in urine. Continuous lines indicate the experimental (infused) side, and broken lines the contralateral side.

Table 1. The Effects of Isoproterenol (0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) infused into a renal artery on renal function of the dog

	V (ml/min.)		CPAH (ml/min.)		Ccr (ml/min.)		UNaV ($\mu\text{Eq}/\text{min.}$)		UKV ($\mu\text{Eq}/\text{min.}$)		Cosm (ml/min.)	
	E	C	E	C	E	C	E	C	E	C	E	C
before	1.02	0.48	84	71	36.2	33.0	153	86	32	24	1.90	1.20
after	1.60	0.39	86	64	38.6	30.5	205	50	35	28	2.55	0.99
before	2.82	1.60	73	84	34.6	41.3	195	130	37	30	2.36	1.61
after	3.30	0.80	75	48	35.2	27.4	290	60	40	19	3.05	0.83
before	3.26	3.12	103	112	37.9	43.6	106	96	24	23	1.86	1.60
after	2.25	1.48	104	100	37.4	42.2	107	84	31	33	1.76	1.65
before	3.60	2.88	109	122	44.1	49.0	281	262	46	46	3.38	2.58
after	3.55	1.85	117	107	41.9	40.0	309	194	48	39	4.13	1.95
before	0.86	0.80	59	64	23.5	27.8	143	143	26	28	—	—
after	0.58	0.25	65	52	23.5	19.7	84	38	21	12	—	—
before	2.50	1.93	65	60	29.5	25.7	275	215	28	23	2.38	1.98
after	1.06	0.25	46	17	18.9	6.1	110	30	19	5	1.01	0.27

Mean values from two or more successive periods are given.

V=Urine flow; CPAH and Ccr=Clearances of PAH and creatinine;

UNaV and UKV=amounts of sodium and potassium excreted in urine;

Cosm=osmolar clearance. E indicates experimental (infused) side, C the control (contralateral) side. "Before" denotes periods before infusion, "after" indicates those after switching to the isoproterenol infusion.

Table 2. The protocol of an experiment showing the effect of isoproterenol infused into a renal artery on various parameters of renal function of the dog

Exp. 10, female dog. 15 kg, fasted overnight.														
9:30 Anesthesia with pentobarbital, 30mg/kg, i.v.														
10:15 Infusion of 3 ml/min saline into right arm vein. Median laparotomy and both ureter cannulated. Through the left ovarian vein a cannula was inserted into the left renal vein and kept patent with saline infusion of 0.25 ml/min. Left renal artery was cannulated with curved 24 gauge needle and infused with saline, 0.25 ml/min.														
13:15 Prime injection of 750 mg creatinine and 90 mg PAH. Infusion changed to a solution containing 7.5 g creatinine and 1.13g PAH/l.														
13:55 Collection of urine began.														
Time (min.)	V (ml/min.)		CPAH (ml/min.)		Ccr (ml/min.)		TRPF (ml/min.)	MPF (ml/min.)	UNaV ($\mu\text{Eq}/\text{min.}$)		Cosm (ml/min.)		T ^c H ₂ O (ml/min.)	
	Exp.	Cont.	E	C	E	C	E	C	E	C	E	C	E	C
2~0	0.48	0.38	92	86	41.7	41.2	94	2.0	95	51	0.58	0.81	0.37	0.43
20~40	0.50	0.33	85	86	38.9	39.3	87	2.5	57	50	0.79	0.79	0.29	0.41
40	Infusion changed to 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, Isoproterenol.													
40~50	0.65	0.30	80	74	38.1	34.4	82	1.8	68	40	0.84	0.61	0.19	0.31
50~65	0.67	0.37	91	99	43.2	46.5	108	16.8	73	40	0.91	0.81	0.24	0.44

TRPF=total renal plasma flow,

MPF=medullary plasma flow;

T^cH₂O=reabsorption of osmotically free water, calculated as Cosm. —V;

Other abbreviations are as in the table 1.

Table 3. Sodium concentrations in the kidney tissues

	Control	Exptl
C	57	69
OM	139	132
IM	165	175
P	205	176

All values are in mEq/kg wet weight. "Exptl" indicates experimental kidney infused with 0.05 µg/kg/min. isoproterenol; "control" the contralateral kidney. C=cortex, OM=outer medulla, IM=inner medulla, and P=papilla.

第3表는 이와같은 瞬間에 兩側の renal pedicle 을 結紮, 腎을 剔出하여 腎各部位組織內的 Na 含量을 測定한 것이다. 皮質에 있어서는 對照腎이 57 mEq/kg wet tissue, 實驗腎이 69 로 若干 많은 傾向을 보이나 髓質의 外層 및 內層에서는 兩腎 모두 큰 差異가 없으나 乳頭部에 있어서는 205에 比하여 176 으로 크게 差異가 나타남을 볼 수 있다. 이와같은 Na 濃度の 勾配의 差異를 明白히 하기 爲해 皮質의 Na 濃度を 1로하여 各部位의 Na 濃度を 比較하면 第2圖와 같다.

即 對照腎과 實驗腎을 比較하면 髓質外層에서는 2.4:1.9, 髓質內層서는 2.9:2.5, 乳頭部에서는 3.6:2.5로 isoproterenol 에 依하여 髓質 및 乳頭部の Na 濃度勾配가 減退되어 감을 볼 수 있다.

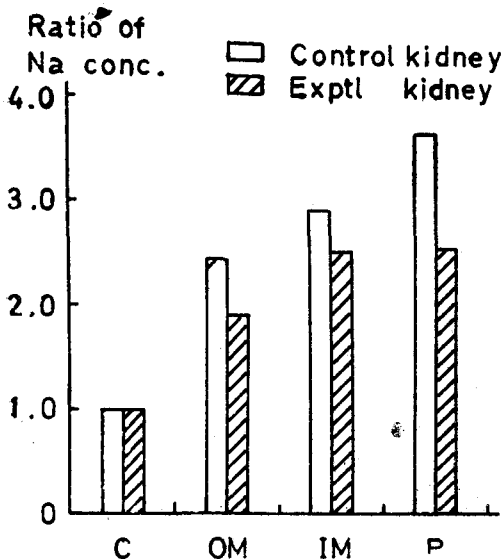


Fig. 2. Change of concentration gradient of sodium in the kidney tissue by isoproterenol. Concentrations of sodium in the cortex are taken as unity. Abbreviations as in Table 3.

考 按

本研究的 結果는 isoproterenol 이 腎機能에 對하여 全身作用에 따른 2次的인 影響 以外에도 直接的으로 作用함을 明白히 하였으며, 이 直接的인 作用은 間接作用과는 相反되어 利尿임을 밝혀 崔¹⁾의 觀察을 뒷받침하고 있다. 더 나아가서 本研究에서는 isoproterenol 이 絲絨體濾過率의 增加와 同時에, 腎血流 특히 髓質을 通하는 血流의 增加를 招來하여 腎髓質 및 乳頭部에 생긴 高張性을 低下시키는 作用을 갖고 있음을 밝혔다.

腎內的 血流의 分布에 關해서 최근 몇가지의 研究方法이 考案되어 있다. 첫째로 K⁴², Rb⁸⁶, I¹³¹ albumin 等の 放射性 物質을 靜脈內에 注入하여 即時屠殺하여 組織內的 放射能을 測定하는 方法⁹⁾으로서 適當한 條件下에서는 各部位의 放射能의 蓄積이 血流에 比例하는 것을 利用한 것이고, 둘째로는 cortex 또는 papilla 의 表面에 光電管을 놔두고 Evans blue 를 腎動脈에 注入하여 dye-dilution curve 를 記錄하는 方法으로서^{10,11)} 개에 있어서 全體腎血流의 1~2%가 乳頭部를, 8~10%가 髓質을, 90%가 皮質을 灌流한다는 것이 알려졌다. 다음으로는 Kr⁸⁵를 腎動脈에 注入하여 腰部에 接해둔 scintillation detector 로써 放射能의 洗出을 測定하는 方法으로서^{12,13)} Kr⁸⁵ 消失 curve 를 여러 component 로 나눠서 算出하는 方法이며 前方法和 符合되는 結果를 얻었다. 그外 水素를 利用한 方法,¹⁴⁾ Diodrast-I¹³¹을 利用한 方法¹⁵⁾ 등이 考案되었으나 이러한 方法들은 高價한 器機와 放射性 物質을 要하며 動物에게 甚한 trauma 를 加해야되는 缺點이 指摘되고 있다.

한편 化學的으로는, PAH 의 clearance 를 測定하여 그 extraction ratio 로 나눠서 總腎血漿流(TRPF)을 評價하는데 흔히 利用되고 있으나 1958年에 Reubi¹⁶⁾는 이로써 TRPF 뿐 아니라 腎內的 血流分布까지도 짐작할 수 있다는 것을 主張하였다. 그의 假說에 依하면 腎內的 血流은 proximal convolution 을 灌流하는 皮質血流(cortical flow)와 Henle's loop 와 集合管 等を 灌流하는 髓質血流(medullary flow)로 나뉘는데 前者에서는 PAH가 100% extract 되나 後者에서는 全혀 extract 되지 않으며 不完全한 extraction ratio 는 이 두 血流의 混合으로 因한다고 하며 正常人에서 EPAH가 0.91 이므로 91%가 皮質血流이고 9%가 髓質血流이라고 하였다. 이와같은 提案은 너무 單純化한 것이며 實際로는 더 複雑하며 많은 誤差가 들어있다는 反論도 있으나,¹⁷⁾ Pilkington 等⁵⁾은 Reubi 의 見解를 支持하는 여러 證據를 提示하였으며 이 方法으로 測定한 値가 近似值이기는 하나 그 絕對值보다는 實驗條件의 變動에 따른 値의 變動이 더욱

重要な 것이며 mannitol, acetylcholine, norepinephrine 등의 注入時의 腎內血流의 質的인 變動이 光電管을 利用한 Thureau等¹⁸⁾의 實驗結果와 잘 一致함을 보여주었다. 本研究에서도 特別한 器械을 要하지 않고 손쉽게 施行할 수 있는 이 方法으로 isoproterenol에 의한 腎內血流의 變動을 觀察하여 보았다. 여기에 있어 TRPF의 計算은 Wolf⁶⁾에 따랐으나 Phillips等¹⁹⁾의 指摘한 바 血漿分離前에 血漿에서 血球內로 PAH가 相當히 들어가기 때문에 全血內의 PAH를 測定하여 計算하였다.

Isoproterenol은 β -adrenergic receptor의 stimulant이며 末梢血管의 擴張에 의하여 血壓의 急激한 下降을 招來함은 周知의 사실이다. 이때 腎臟에 들어가는 血流가 減少하여 絲毯體에서의 濾過가 減少 내지 停止하여 利尿作用이 나타남은 여러 사람에 의하여 觀察되었다. 그러나 腎臟自體內의 血管도 擴張한다면 血流가 增加하고 오히려 利尿의 作用할 것이 豫想되며 崔¹¹⁾는 一時的인 減尿後에 有意한 尿量의 增加를 觀察하였다. 本研究에서도 이와같은 點을 確認할 수 있었고 一側腎에만 少量 넣어 줄 때는 그쪽 腎臟에 局限된 利尿作用을 볼 수 있었다. 이와같은 isoproterenol의 腎臟에 對한 作用은 그 作用의 起始 또 回復의 迅速함으로 보건테 體內에서 遊離하는 어떤 內因性인 物質에 依한것 같지 않으며, 또한 isoproterenol의 어떤 metabolite에 依한 것 같지도 않다. 가장 合當한 說明은 isoproterenol의 血管擴張作用에 起因한 것이라고 하겠다. 即 全身血壓이 甚히 떨어지지 않는 狀態에서 一側腎臟만의 血管을 擴張하면 腎血流의 增大 및 濾過率의 增大를 招來할 것이다. 그러나 投與量이 過해서 全身血壓이 더 떨어지면 血管擴張에도 不拘하고 perfusion pressure의 減少로 因하여 腎血流 및 濾過率의 減少와 尿量의 減少가 올 것이다.

다음에 isoproterenol이 腎內에서 皮質血流 뿐 아니라 髓質血流量을 甚히 增大시킨다는 點은 isoproterenol의 作用機轉을 理解하는데 있어 重要하다. 現今의 腎臟生理學의 知識으로서의 尿의 濃縮은 對向流增幅系를 이루고 있는 Henle's loop가 中心的인 役割을 하며 上行脚에서 水分을 同伴치 않고 Na가 再吸收되고 Na가 下行脚으로 다시 循環함으로써 髓質組織內에 高張性이 成立하게 되며 Henle's loop와 平行하게 走行하는 集合管에서 水分이 高張性인 組織間隙內로 被動的으로 吸收된다.^{20,21)} 이때 vasa recta를 通하는 血流도 역시 對向流交換系를 이루고 組織內의 高張性을 保存하는 役割을 하며 따라서 髓質을 通한 血流가 比較的 적다는 事實도 高張性의 保存에 有利하다는 것이 알려졌다.¹⁰⁾ 萬若에 髓質血流가 急激히 增加하는 경우는 組織內의 高張性이 洗出되

기 때문에 尿의 濃縮能力이 低下됨을 期待할 수 있다. 이와 같은 狀態가 곧 isoproterenol의 直接的인 腎臟作用이라고 생각된다. 이 點은 本研究에 있어서 觀察한 바와 같이 髓質血流의 增加와 더불어 T^cH_2O 의 減少 그리고 實地로 組織內 Na含量의 測定으로 明白히 立證되었다. 勿論 isoproterenol의 利尿作用에 있어서 絲毯體濾過率의 增加가 重要的인 役割을 하지만 이와같은 髓質血流의 增大도 큰 寄與를 하고 있으며 觀察된 여러 現象을 說明케 하고 있다. Isoproterenol이 이와같이 血流에 미치는 作用以外에 或 細尿管細胞에 直接的인 影響을 미칠지도 모른다는 說^{22,23)}에 對해서는 反論의 確實한 證據는 아직 없으나 本研究의 結果와는 相符하지 않는 점이 있다. 即 萬若에 Henle's loop의 上行脚에 있어서의 Na再吸收가 억제된다면 尿中 Na排泄量 및 尿量이 增加할 것이나 이때 組織內에 既存한 高張性은 쉽게 消失되지 않기 때문에 尿의 濃縮能力이 크게 減少하지 않을 것이며 組織內의 Na gradient가 줄지 않을 것이기 때문이다. 따라서 著者는 腎細尿管細胞의 Na能動輸送機轉에 있어서 어떤 adrenergic β -receptor를 假定한 必要를 느끼지 않는다.

Isoproterenol이 腎髓質血流量을 增加시킨다는 事實은 vasa recta의 藥理學的인 性質을 究明하는데 있어 興味로운 일이며 이 血管도 β -adrenergic stimulation에 依하여 擴張된다. 이것은 一般的인 血管의 性質을 갖고 있음을 보여 준 것이다.

本研究의 結果로 崔¹¹⁾가 報告한 바 mannitol利尿時에는 isoproterenol의 利尿作用이 出現치 않는다는 點을 說明할 수 있을 것 같다. 即, mannitol 注入時에는 Pilkington等⁹⁾ Thureau等¹¹⁾이 報告한 바와 같이 髓質血流가 이미 顯著히 커져있기 때문에 isoproterenol에 依한 髓質血流增大作用이 出現치 않는 것이며 따라서 利尿效果도 出現치 않은 것이라 推測할 수 있다.

總 括

Isoproterenol을 靜脈內로 投與하면 甚한 血壓下降을 招來하므로 腎臟에 對한 直接的인 作用을 觀察하기가 힘들다. 따라서 本研究에 있어서는 一側腎動脈에다 isoproterenol을 infuse 하면서 그 腎臟에 對한 作用을 對照腎에 對한 作用과 比較관찰 하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.의 isoproterenol로는 兩側腎 모두 尿量, CPAH, Ccr, 그리고 尿中 Na排泄量이 減少하나 對照腎에 比하여 實驗腎에 있어서 그 效果가 弱하였다.

0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.의 量으로는 實驗腎에 있어서 2例는 顯著한 利尿作用을, 2例는 큰 變動이 없었으며 2例에

서는 抗利尿作用을 觀察하였으나 對照腎에서는 모두 顯著한 抗利尿效果를 볼 수 있었다. 量을 더 줄이면 實驗腎에 있어서의 利尿效果가 더 뚜렷하게 나타남을 볼 수 있었다.

尿濃縮機轉에 있어서의 腎內血流 특히 髓質血流的 重要性에 비추어 腎內血流分布에 對한 isoproterenol의 影響을 觀察하였는 바, 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.의 注入으로 一側에 局限된 尿量增加와 絲毯體濾過率의 增大와 아울러 若干의 全腎血流的 增大와 顯著한 髓質血流的 增大를 볼 수 있었으며 尿中 Na 排泄量 및 Cosm 의 增加와 $\text{T}^{\text{c}}\text{H}_2\text{O}$ 의 減少가 隨伴하였다. 이때의 兩側腎 各部組織內의 Na 含量을 測定한 바 實驗腎에 있어서의 濃縮勾配가 減少하며 특히 乳頭部에 있어서는 對照腎의 約 2/3로 감소하였다.

以上으로 isoproterenol은 腎臟血管에 直接 作用하여 이를 擴張시키며 絲毯體濾過率의 增大와 아울러 髓質血流的 增加로 因하여 腎髓質에 對向流增幅系에 依하여 形成된 Na 濃度勾配가 流失됨으로써 利尿作用과 아울러 尿濃縮力의 減少를 招來하는 것이라고 생각된다.

參 考 文 獻

- 1) 崔相基: 개의 腎臟機能에 미치는 *Isoproterenol*의 影響. 全南醫大雜誌, 5:205, 1963.
- 2) Wirz, H.: *The production of hypertonic urine by the mammalian kidney. Ciba symposium on the kidney.* London, J. & A, Churchill, Ltd. 1954, p. 38.
- 3) Pitts, R.F.: *The physiological basis of diuretic therapy.* C.C. Thomas, Springfield, Ill., 1959, p. 67,
- 4) Pitts, R.F.: *Physiology of the kidney and body fluids, Yearbook Med. Publ. (Chicago), 2nd ed.* 1968.
- 5) Pilkington, L.A., R. Binder, J.C.M. de Haas and R.F. Pitts: *Intra-renal distribution of blood flow.* *Am. J. Physiol.*, 208:1107, 1965.
- 6) Wolf, A.V.: *Total renal blood flow at any urine flow or extraction fraction.* *Am. J. Physiol.*, 133: 496, 1941.
- 7) Phillips, R.A.: *In: Quantitative Clinical Chemistry, Methods, edited by J.P. Peters and D.D. van Slyke, Baltimore, Williams & Wilkins, 1944, vol.* 2.
- 8) Smith, H. W., N. Finkelsstein, L. Aliminosa, B. Crawford and M. Graber: *The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man.* *J. Clin. Invest.*, 24:288, 1945.
- 9) Lilienfield, L.S. and H.C. Maganzini: *Regulation of medullary blood flow.* *Proc. 1st Int. Congr. Nephrol.* p 562, Geneva/Evian, 1960.
- 10) Kramer, K., K. Thureau, P. Deetjen: *Hämodynamik des Nierenmarkes.* *Achr. ges. Physiol.* 270:251, 1960.
- 11) Thureau, K.: *Fundamentals of renal circulation.* *Proc. 2nd int. Congr. Nephrol, Prague, 1963.* *Excerpta medica*, 1964, p, 51.
- 12) Thorburn, G. D., H.H. Kopald, J.A. Herd, M. Hollenberg C.C.C. O'Morchoe and A.C. Barger: *Intrarenal distribution of nutrient blood flow determined with ^{85}Kr in the unanesthetized dog.* *Circulation Res.*, 13:290, 1963.
- 13) Barger, A.C.: *Renal hemodynamic factors in congestive heart failure.* *Ann. New York Acad. Sc.* 139:276, 1966.
- 14) Aukland, K.: *Study of renal circulation with inert gas; measurements in tissue.* *Proc. 3rd int. Congr. Nephrol., Washington 1966, vol. 1; p.* 188 Karger, (Basel/New York) 1967.
- 15) Slotkoff, L. M. and G.M. Eisner: *Functional separation of renal cortical-medullary circulation: significance of Diodrast extraction.* *Am. J. Physiol.*, 214:935, 1968.
- 16) Reubi, F.: *Objections à la théorie de la séparation intrarénale des hématies et du plasma (Pappenheimer).* *Helv. Med. Acta*, 25:516, 1958.
- 17) Thureau, K.: *Renal hemodynamics.* *Am. J. Med.*, 36:698, 1964.
- 18) Thureau, K., P. Deetjen and K. Kramer: *Hämodynamik des Nierenmarkes. II. Mitteilung.* *Arch. ges. Physiol.*, 270:270, 1960.
- 19) Phillips, R.A., V. P. Dole, P.B. Hamilton, K. Emerson, Jr, R.M. Archibald and D.D. van Slyke: *Effects of acute hemorrhagic and traumatic shock on renal function of dogs.* *Am. J. Physiol.*, 145: 314, 1945.
- 20) Wirz, H., B. Hargitay and W. Kuhn: *Lokalisation des Konzentrierungsprozesses in der Niere durch direkte Kryoskopie.* *Helv. physiol. et pharmacol.*

acta, 9: 196, 1961.

21) Berliner, R.W. and C.M. Bennett: *Concentration of urine in the mammalian kidney*. *Am. J. Med.*, 42:777, 1967.

22) Blake, W.D.: *Relative roles of glomerular filtration and tubular reabsorption in denervations*. *Am.*

J. Physiol., 202:777, 1962.

23) Laragh, J.H., P.J. Cannon, C.J. Bentzel, A.M. Sicinski and J.H. Meltzer: *Angiotensin II, norepinephrine, and renal transport of electrolytes and water in normal and cirrhosis with ascites*. *J. Clin. Invest.*, 42:1179, 1963.