

가토의 요산배설에 관한 실험적연구

연세대학교 의과대학 약리학교실

〈지도 李 宇 桂 교수〉

洪 允 杓

I. 서 론

신장에서 요산(尿酸)이 배설되는 기전은 오랫동안 많은 학자들의 연구대상이 되어왔으며, 이 물질은 purine 대사의 최종산물로서 생성되며 체내에 축적되어 야기되는 통풍(痛風)은 임상적으로 중요한 문제이기도 하다. 동물의 종류에 따라서 요산이 신장에서 배설되는 기전은 많은 차이가 있음이 알려져 있다. 즉 양서류(Bordley 와 Richards, 1933), 파충류(Marshall, 1931) 및 조류(Berger 등, 1960)에서는 세뇨관에서 요산이 능동적으로 분비됨을 확인할 수 있으나 사람이나 다른 포유동물에서는 Dalmatian 개를 제외하고는(Kessler 등, 1959) 대체로 신세뇨관에서 재흡수되는 것으로 알려져 있다. 그러나 토끼에 있어서 요산을 대량 주입하거나 삼투성이뇨제를 투여하면 요산의 분비작용이 증가된다는 보고(Möller, 1962; Poulsen 와 Praetorius, 1954)는 이 물질이 소위 양행성이동(bidirectional flux)을 하는 성질이 있음을 암시한다고 생각할 수 있다. Beechwood 등(1964)은 토끼에 있어서 요산의 clearance는 inulin의 clearance 보다 대체로 낮은치를 나타내어 재흡수의 양상을 나타내나 때로는 inulin clearance 보다 높은치를 나타낼 수도 있어 일정하지 않으며 stop-flow 방법으로는 근위세뇨관(近位細尿管)에서 항상 분비되는 양상을 나타내며 환경과 실험조건에 따라 변이가 많음을 보고하였다.

신장에서의 요산배설이 각종 약물, 특히 aromatic acid group에 속하는 약물에 의하여 촉진도 될 수 있고 억제도 될 수 있음은 널리 알려진 사실이다. 일반적으로 요산배설촉진약물로 알려진 물질들은 사람에 있어서 요산의 배설을 촉진시키며, 그 대표적 약물로서 diodrast(Bonsnes 등, 1944), probenecid(Crone 와 Lassen, 1955) cinchophen(Coombs 등, 1940), salicylate(Gutman 와 Yü, 1955) 등을 들 수 있다.

한편 요산배설을 억제하는 물질로는 lactate (Gibson

와 Doisy, 1923)를 대표적으로 들 수 있으며 이 물질은 요산분비억제 보다는 재흡수 촉진작용(Reem 와 Vanamee, 1964)으로 생각되고 있다.

기타 요산배설 억제 물질로는 benzoate (Quick, 1935) pyrazinoic acid (Yü 등, 1957) acetazolamide (Yü 와 Gutman, 1959) chlorothiazide (Oren, 1958) 등을 들 수 있다.

그러나 이상 열거한 약물들이 용량에 따라서는 반대작용을 일으키는 때도 많으며 이것은 요산자체의 신세뇨관에서의 분비 및 재흡수 과정의 복잡성과도 관련이 있다. 저자는 토끼의 신장에서 요산이 배설되는 기전을 추구함과 동시에 몇가지 대표적 약물이 어떻게 작용하는가를 체계적으로 실험하여 얻은 바 성적을 보고하는 바이다.

II. 실험 방법

A. 실험동물 :

실험동물은 1.5~2.5 kg의 백색가토를 자웅의 구별 없이 사용하였다.

B. 실험의 구분 :

1. Clearance 실험 : Pentobarbital sodium (30 mg/kg)을 이각정맥내에 주사하여 마취시킨 토끼를 배위로 고정하고 한쪽 고동맥과 고정맥에 polyethylene 관(P. E. 50)을 삽입하여 약액의 주입과 혈액채취에 사용하였다. 하복부에 소절개를 하여 방광을 노출한 다음 양쪽 요관에 polyethylene 관을 삽입하여 요의 채취에 사용하였다. 동맥내에 삽입한 polyethylene 관에는 heparin 용액 (400 u/ml saline)을 채워 혈액응고를 방지하였다. 정맥내주입액은 생리식염수에 inulin (1mg/kg/min)과 PAH (0.2 mg/kg/min) 및 uric acid (1 mg/kg/min)를 용해시켜 정속주입(定速注入)펌프를 통하여 0.5 ml/kg/min의 속도로 주입하였다. 주액시작후 약 30분에 요량이 2~3 ml/10 min로 일정히 된후 10분간격으로 집뇨하였다. 매조실험으로 3회집뇨후 각종 약물을

이 각정맥에 주입하여 6회 집노하였다. 집노중간에 약 1 ml의 혈액을 고동맥에서 채혈하여 요와 함께 화학 분석에 사용하였다.

2. Stop-flow 실험: Pentobarbital sodium(30 mg/kg)으로 마취시킨 토끼를 배위로 고정하고 clearance 실험 방법과 같은 요령으로 수술한 다음 좌측(신장 요관)은 stop-flow 실험에 사용하고 우측은 시간적 집노만 하였다. 주입액은 전술한 용액에 mannitol(50 mg/ml)을 첨가하여 요량증가를 도모하였고 액주입 속도는 고정맥을 통하여 5 ml/min로 하였다. 액주입 시작후 40 분이 경과하여 요량이 2~3 ml/min로 일정히 됨을 기다려 5분간격으로 free flow clearance를 위하여 3회 집노한 다음 요관 catheter을 10분간 막았다(clamp). 동맥혈액은 각 clearance 집노중간과 요관을 막을 동안 3분과 8분에 각각 2회 채혈하였다. Clamp를 푸는 즉시 10~15개의 요 sample을 집노하였다. 각 sample의 요량은 0.5 ml로서 2~5분내에 집노를 끝마쳤다. 첫 번째 stop-flow 실험의 집노가 끝난 후 20분후에 각종 약물을 이각정맥내에 주입하여 액주입을 계속하면서 20분동안 free flow를 2회 집노한 다음 두 번째 stop-flow 실험을 전술한 요령에 의하여 반복 시행하였다.

3. 약물의 역주입 실험(Retrograde intraluminal injection; RII): Pentobarbital sodium (30 mg/kg)으로 마취시킨 토끼를 배위로 고정하고 clearance 실험 방법과 같은 요령으로 수술한 다음 좌측 요관은 약물의 역주입 실험(RII)에 사용하고(Cho와 Cafruny, 1970) 우측은 시간적인 집노만 하였다. 정맥내주입액은 0.9% saline 용액을 0.5 ml/kg/min의 속도로 주입하고 약 30분 후에 좌측 요관 catheter에 inulin, creatinine, glucose 및 uric acid가 각각 2 mg/ml씩 들어있는 20% mannitol 용액 3~4 ml을 1분내에 주입하고 catheter를 4분간 막은 후 다시 열어 stop-flow sampling 방법과 같이 0.5 ml씩 10~15개의 요 sample을 4~5분내에 집노하였

다. 첫 번째 실험을 대조실험으로 하여 집노가 끝난 후 한시간이 경과한 다음 두 번째 실험을 시행하였다. 두 번째 역주입액에는 probenecid(2 mg/ml) 혹은 chlorothiazide(2 mg/ml)를 첨가하여 대조실험과 비교하였다.

4. 화학적 분석: 모든 혈액 sample는 2500 rpm으로 20분간 원심분리한 혈청을 사용하여 요 sample과 함께 화학적 분석에 사용하였다. Inulin은 Schreiner 방법(1950), PAH는 Smith 등 방법(1945), creatinine은 Folin과 Wu 방법(1919), glucose는 Washko와 Rice(1961) 방법, 요산은 Praetorius와 Poulsen 법(1953) 등에 의하여 각각 측정하고 Na 및 K은 flamephotometry로써 측정하였다.

III. 실험 성적

A. 요산(尿酸)의 clearance 실험:

총 26마리의 가토에 대한 요산 clearance 실험성적은 제 1표에 종합한 바와 같다. 대조실험에 있어서 요배설량은 2.32 ml/10 min의 평균치를 나타냈으며 inulin의 clearance는 평균 8.18 ml/min, PAH의 clearance는 평균 18.97 ml/min였다. 요산의 clearance는 평균 2.74 ml/min로써 inulin clearance치와 비교하면 여과분율이 0.33으로(제 2표) 요산의 배설은 여과율에 비하여 현저하게 적었다. 생리적 식염수(1 ml)의 정맥내 주사는 요량, inulin, PAH 및 요산의 clearance치에 하등 영향이 없었다. Sodium salicylate(50 mg/kg)의 정맥내 주사로 요산의 clearance가 약간 증가된 경향을 나타냈으나 대조치에 비하여 유의있는 증가는 아니었다.

Chlorothiazide(20 mg/kg)의 정맥내 주사는 요량이 대조치에 비하여 유의있게 증가하였으나(3.67 ml/10 min) inulin이나 PAH의 clearance에는 별 영향이 없었다. 요산의 clearance는 평균 3.94 ml/min로 대조실험치에 비하여 유의있는 증가를 나타내었다. Na의 요증 배설량은 대조치에 비하여 유의있게 증가되었다. Chlorothi-

Table 1. Effects of various drugs on the clearance of uric acid in the rabbit.

	Dose (mg/kg)	V (ml/10min)	C _{In} (ml/min)	C _{PAH} (ml/min)	C _{urate} (ml/min)	U _{Na} V (μEq/min)
Control(n=26)		2.32±0.19	8.18±0.56	18.97±2.24	2.74±0.16	2.87±0.32
Saline(n=5)		2.70±0.22	8.34±0.64	20.07±2.16	2.98±0.17	2.92±0.42
Salicylate(n=7)	50	2.36±0.21	7.98±0.51	19.27±2.03	3.02±0.32	2.77±0.38
Chlorothiazide (n=8)	20	3.67±0.34*	8.28±0.52	21.29±3.07	3.94±0.27*	4.89±0.41*
Probenecid(n=6)	50	2.49±0.31	8.52±0.48	20.66±2.84	2.04±0.11*	2.67±0.28

V: urine flow; C: clearance; U: concentration in urine;

*: p<0.05; n: number of animals. Values are Mean±S. E.

azide 실험에서 요산의 여과분율은 평균 0.48 로써 대조 실험의 0.33 에 비하여 의의있는 증가를 나타냈다.

Probenecid(50 mg/kg)의 정맥내주사는 요량이 2.49 ml/10 min 로 대조실험치와 별 차이가 없었으며 inulin 및 PAH의 clearance 치는 각각 8.52 ml/min 와 20.66 ml/min 로써 별 변화가 없었다. 요산의 clearance 치는 평균 2.04 ml/min 로써 대조실험치에 비하여 의의있는 저하를 나타내었으며 요산의 여과분율은 0.24 로써 의의있는 감소를 나타내었다(제 1 표, 제 2 표).

Table 2. Effects of various drugs on the filtration fraction of the uric acid in the rabbit.

	Dose (mg/kg)	Number of Animals	Filtration Fraction of urate Mean \pm S. E.	P
Control		26	0.33 \pm 0.03	
Saline		5	0.36 \pm 0.04	
Salicylate	50	7	0.38 \pm 0.04	
Chlorothiazide	20	8	0.48 \pm 0.03	<0.05
Probenecid	50	6	0.24 \pm 0.03	<0.05

B. 요산의 stop-flow 실험 :

가토에 있어서 요산의 clearance 실험결과 chlorothiazide 에 의한 요산 clearance 증가와 probenecid 에 의한 저하가 세뇨관에서 어떠한 기전에 의하여 영향을 받는 것인지를 규명하기 위하여 stop-flow 실험을 시행하였다. Stop-flow 실험의 한예를 제 1 도에 도시하였다. 대조실험에 있어서 (U/P) urate 와 (U/P) inulin 의 비는 전체 요 sample 에서 일반적으로 1.0 보다 낮은 치를 나

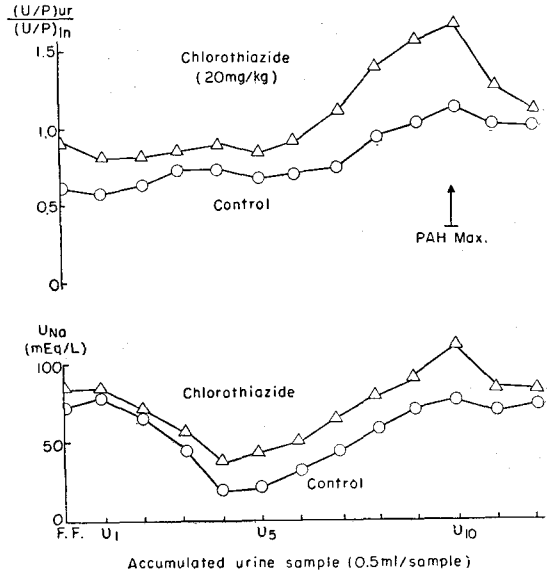


Fig. 1. Effect of chlorothiazide on the stop-flow pattern of uric acid excretion in the rabbit.

타냈으나 PAH의 최고 분비를 나타내는 U₁₀의 요 sample에서(근위세뇨관부위)는 1.0 보다 높은치를 나타내어 요산이 근위세뇨관에서 분비됨을 나타내었다. 이러한 근위세뇨관부위에서의 요산의 분비작용은 chlorothiazide에 의하여 증강되는 경향을 나타냈다.

각종 약물의 영향을 관찰한 stop-flow 실험성적을 제 3 표에 종합표시하였다. Sodium salicylate(50 mg/kg)의 투여후 요산의 혈중농도는 29.7 μ g/ml 로써 대조치의 29.8 μ g/ml 와 거의 차이가 없었으며 free flow sample 의 inulin clearance 치도 별 차이가 없었고 (U/P)urate 와 (U/P)inulin 의 비율도 전반적으로 특기할 변화를

Table 3. Effects of various drugs on the stop-flow analysis of uric acid in the rabbit.

	Dose (mg/kg)	P _{urate} (μ g/ml)	C _{in} (ml/min)	(U/P) urate / (U/P) inulin		
				Free flow	Peak prox.	Mean prox.
Salicylate (n=5)	Cont.	29.8	3.84	0.82	1.23	0.92
	Exp. 50	29.7	3.86	0.85	1.18	0.93
	S. E. d.	\pm 1.12	\pm 0.42	\pm 0.09	\pm 0.09	\pm 0.13
Chlorothiazide (n=5)	Cont.	32.4	3.85	0.76	1.15	0.79
	Exp. 20	33.0	4.02	0.97	1.62	1.01
	S. E. d.	\pm 2.14	\pm 0.57	\pm 0.08*	\pm 0.11**	\pm 0.07*
Probenecid (n=5)	Cont.	30.0	3.90	0.73	1.03	0.75
	Exp. 50	32.0	4.01	0.51	0.60	0.41
	S. E. d.	\pm 1.98	\pm 0.64	\pm 0.07*	\pm 0.12*	\pm 0.09*

Cont. : control; Exp. : experimental; P: concentration in plasma;

U: concentration in urine; S. E. d. : standard error of the difference; n; number of animals

** : p < 0.02, * : p < 0.05

볼 수 없었다.

Chlorothiazide (20 mg/kg)를 투여한 stop-flow 실험에서도 혈중 요산의 농도(33.0 $\mu\text{g/ml}$)나 inulin clearance (4.02 ml/min)는 대조실험의 혈중요산농도(32.4 $\mu\text{g/ml}$)나 inulin clearance (3.85 ml/min)와 별 차이가 없었으나 근위세뇨관의 최고 (U/P)urate/(U/P)inulin 비는 1.62로서 대조실험평균 1.15에 비하여 유의있는 증가를 나타냈으며 근위세뇨관의 평균 (U/P)urate/(U/P)inulin 비도 1.01로서 대조실험평균 0.79에 비하여 유의있는 증가를 나타냈다.

한편 probenecid(50 mg/kg)의 투여실험에 있어서는 혈중요산농도나 inulin clearance에는 대조실험과 별 차이가 없었으나 (U/P)urate/(U/P)inulin 비는 probenecid 투여로 현저히 감소되었다. 즉 근위세뇨관의 최고 분비 비율은 대조실험 평균 1.03에서 probenecid 투여후 0.60으로 감소되었으며 근위세뇨관의 평균 (U/P)urate/(U/P)inulin 비도 대조실험 평균 0.75에서 0.41로 현저하게 감소되었다.

C. 요산의 retrograde intraluminal injection (RII) 실험 :

요산의 clearance 실험과 stop-flow 실험결과 토끼의 신장에서 요산배설에 대한 각종 약물의 작용이 probenecid를 제외하고는 별 영향이 없든가 세뇨관에서의 요산분비를 촉진시킴을 관찰하였다. Probenecid에 의한 요산의 근위세뇨관에서의 분비 억제작용은 이 약물이 임상적으로 통풍(痛風)치료에 널리 사용되고 있음에 비추어 더욱 세밀한 검토를 요한다고 사료되어 요산의 역주입실험(RII)을 시도하였다. 본 실험의 한예의 성

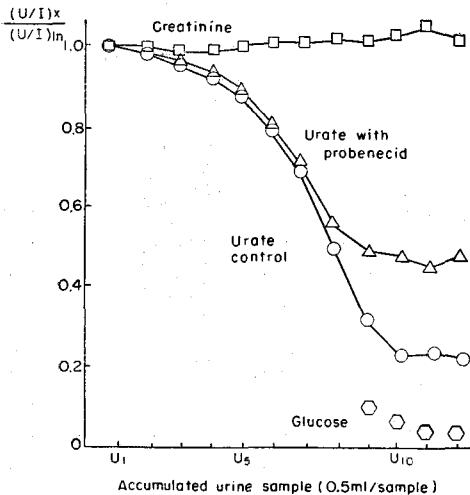


Fig. 2. Effect of probenecid administered retrogradely on the tubular reabsorption of uric acid.

Table 4. Effect of probenecid on the volume of distribution of uric acid injected retrogradely.

Accumulated urine sample (0.5ml/sample)	(U/I)urate/(U/I)inulin		S. E. d.	p
	Control (n=6)	Probenecid (n=6)		
1	1.00	1.00		
2	0.97	0.98	±0.03	N. S.
3	0.88	0.91	±0.04	N. S.
4	0.87	0.88	±0.03	N. S.
5	0.69	0.71	±0.07	N. S.
6	0.58	0.68	±0.08	N. S.
7	0.42	0.54	±0.06	N. S.
8	0.26	0.48	±0.04	<0.02
9	0.13	0.46	±0.05	<0.01
10	0.11	0.42	±0.04	<0.01
11	0.12	0.42	±0.04	<0.01
12	0.11	0.43	±0.05	<0.01

U: concentration in urine;
I: concentration in injected solution;
S. E. d.: standard error of the difference;
N. S.: not significant.

Table 5. Effect of chlorothiazide on the volume of distribution of uric acid injected retrogradely.

Accumulated urine sample (0.5ml/sample)	(U/I)urate/(U/I)inulin		S. E. d.	p
	Control (n=6)	Chlorothiazide (n=6)		
1	1.00	1.00		
2	0.98	0.98	±0.02	N. S.
3	0.91	0.93	±0.04	N. S.
4	0.88	0.91	±0.04	N. S.
5	0.73	0.77	±0.08	N. S.
6	0.59	0.63	±0.08	N. S.
7	0.46	0.54	±0.07	N. S.
8	0.32	0.40	±0.08	N. S.
9	0.23	0.41	±0.05	<0.02
10	0.15	0.40	±0.04	<0.01
11	0.14	0.36	±0.05	<0.01
12	0.13	0.34	±0.04	<0.01

U: concentration in urine;
I: concentration in injected solution;
S. E. d.: standard error of the difference;
N. S.: not significant.

적을 제 2도에 도시하였다. Creatinine과 inulin의 (U/I)의 비율은 전체 요 sample에서 1.0에 근사한 치

를 나타내었다. 제 8 번에서 제 12 번까지의 요 sample 은 glucose 와 inulin 의 (U/I)비가 0.1~0.2 가 되어 대체로 근위세뇨관에서 유래된 요로서 요산과 inulin 의 (U/I)비는 요산만 주입한 실험치가 0.2~0.3 인데 반하여 probenecid 를 동시에 주입한 경우에 0.5~0.6 을 유지하고 있다. 6 마리의 가토실험 결과를 종합하여 제 4 표에 표시하였다. 대조실험에서 근위세뇨관에 해당 되는 제 8 번에서 제 12 번 요 sample 중에서 요산의 (U/I) 비와 inulin 의 (U/I)비의 비율은 최하 0.11 까지 점차 감소하였으나 probenecid 를 동시 주입한 실험에서는 최하 0.42 까지 감소하여 대조실험치에 비하여 현저하게 높은치를 나타냈다.

Chlorothiazide 를 동시 주입한 실험에서는 probenecid 의 실험치에 비하여는 약하나 요산의 재흡수를 의의있게 억제하였다(제 5 표).

IV. 총괄 및 고안

신장의 사구체에서 요산은 거의 완전하게 여과되는데 이것은 주로 요산이 혈청담백과의 결합능력이 미약한데 기인한다(Berliner 등, 1965; Yü 와 Gutman, 1959) 여과된 요산이 세뇨관을 통과하는 도중에 야기되는 변화는 동물에 따라 차이가 있으므로 신장의 요산배설기 전에 따라 몇군으로 구분이 가능한데 제 1 군은 파충류나 조류로서 요산의 여과와 분비는 확실하나(Berger 등, 1960; Castle 와 Williamson, 1963) 아직도 재흡수된다는 보고는 없다. 제 2 군의 동물은 guinea pig 와 Dalmatian 개로서 이들 동물의 신장에서 요산은 여과와 분비가 되는 동시에 실험조건에 따라 재흡수도 될 수 있으며, 원위세뇨관에서도 분비된다는 보고가 있다. (Kessler 등, 1959; Yü 등, 1960; Mudge 등, 1968) 제 3 군에는 사람, 개, 기타 영장류가 속하고 있는데 일반적인 실험조건하에서 요산은 여과와 재흡수의 경향만을 나타낸다 (Berliner 등, 1965; Latham 와 Rodnan, 1962). 그러나 소량의 요산이 근위세뇨관에서 분비된다는 보고도 있다 (Gutman 등, 1959; Kessler 등, 1959).

이상의 여러 동물들은 신장에서 요산이 배설되는 기전이 비교적 명백하며 분비나 재흡수의 방향이 뚜렷하다. 이에 반하여 토끼는 요산의 분비와 재흡수 사이에 경계가 불분명하여 제 4 군의 동물에 별도로 취급되고 있다(Zins 와 Weiner, 1968). 즉 실험조건에 따라 차이가 많다고 알려져 있다(Beechwood 등, 1964).

본 실험에서 clearance 실험결과 요산의 clearance 는 항상 inulin clearance 보다 낮은치를 나타냈으며(제 1

표) 여과분율도 평균 0.33 으로서(제 2 표) 토끼신장에서 일반 조건하에서는 요산은 여과후 재흡수됨이 명백하다. 본 실험에서 여과분율이 1.0 을 상회한 예는 하나도 없었으며 또한 어떠한 약물을 투여했을 경우에도 요산의 clearance 가 inulin clearance 보다 높은치를 나타낸 일은 없었다.

Chlorothiazide 에 의하여 요산의 clearance 가 대조실험에 비하여 증가되고 probenecid 에 의하여 억제되었는데(제 1 표) 이 결과는 Beechwood 등(1964)의 실험보고와 약물이 작용하는 방향은 일치되나 실제 임상에서 probenecid 가 요산배설촉진목적으로(Crone 와 Lassen, 1955) 통풍에 사용되고 chlorothiazide 는 요산배설의 억제작용으로 인하여 통풍환자에 금기로 되어있는(Oren, 1958) 사실과는 정반대의 경향을 제시하고 있다. 본 실험결과가 신장의 혈류역학적인 변동에 의하여 영향을 받지 않음은 PAH clearance 가 전 실험예를 통하여 특기할 변동이 없었음으로 명백한 사실이다.

이러한 요산의 clearance 실험결과가 토끼신장에서 요산의 재흡수경향을 뚜렷하게 제시하고 있음에도 불구하고 stop-flow 실험성적은 PAH 의 최고분비를 나타내는 근위세뇨관에서 inulin 의 (U/P) 비보다 높은치를 나타내고 있다(제 3 표). 이것은 근위세뇨관에서 요산이 분비됨을 증명하고 있는 바이나 요산과 inulin 의 평균 근위세뇨관의 (U/P)비는 대체로 1.0 보다 낮은치를 나타내고 있어 근위세뇨관에서도 전반적인 요산의 재흡수가 이뤄지고 있음을 시사하고 있다. 그러나 stop-flow 실험 예에 있어서 원위세뇨관부위에서 요산과 inulin 의 (U/P)비가 대조치에 비교하여 약간 높은 예도 있었으나 의의있는 차이는 아니었으며 대체로 대조치와 일치됨은 원위세뇨관에서 요산의 통과가 불가능하다는 보고(Beechwood 등, 1964; Mudge 등, 1968)와 일치된다고 본다. 본 stop-flow 실험결과 요산의 근위세뇨관에서의 분비작용이 chlorothiazide 에 의해 의의있게 증가되고 probenecid 에 의하여 의의있게 억제된 사실은 요산의 능동적 분비가 이뤄지고 있음을 시사하고 있다. 그러나 토끼의 근위세뇨관에서 요산이 능동적인 분비를 함에도 불구하고 요산의 clearance 가 inulin clearance 보다 항상 낮은치를 나타내고 있으며 더욱이 원위세뇨관에서의 요산의 불투과성이 증명된바 있음으로(Mudge 등, 1968) 이러한 일련의 모순을 규명하기 위하여 다른 실험방법을 사용할 필요성을 느끼게 되었다. 특히 chlorothiazide 가 근위세뇨관에서의 요산분비작용을 향진시켰는데 이것이 요산의 분비작용 자체의 향진인지 혹은 요산의 재흡수의 억제에 의한 간접적 작용

인지는 더욱 불분명하며 이러한 문제를 규명할 목적으로 소위 RII 실험방법(Cho와 Cafruny, 1970)에 의한 요산의 역주입실험을 시행하였다. 원래 이 실험방법의 목적이 신장세노관에서 소위 양행성이동(bidirectional flux)을 하는 물질의 기전을 규명하는데 있는 것으로 요산의 분비 및 재흡수를 규명하는데 가장 적합한 실험방법으로 사료되어 세노관에서 분비와 재흡수를 하지 않은 물질로 inulin을 표준물질로 사용하고(Bunim 등, 1937; Marsh와 Frasier, 1965) 근위세노관의 부위는 glucose와 inulin의 (U/I)비가 최소치를 나타낸 sample를 표준으로 정하였다. 본 실험결과 creatinine과 inulin의 (U/I)의 비율이 전 요 sample를 통하여 1.0을 유지하고 있는데 반하여 요산과 inulin의 (U/I)비는 최소치가 0.11까지 되었으며 이 최소치를 나타낸 요 sample에서 동시에 역주입한 glucose는 거의 흡수되어 영(零)에 가까운치를 나타내었다. 본 실험결과는 요산이 근위세노관에서 재흡수된다는 증거를 명백하게 제시하고 있다. Probenecide의 동시 주입실험에서 요산과 inulin의 (U/I)비율이 최소 0.42로 이하로 내려가지 않음은 probenecid가 요산의 재흡수를 억제하는 것을 증명하는 동시에 요산의 세노관에서의 재흡수기전이 단순한 확산작용에 의함이 아니고 적어도 어떠한 매개체를 통한 이동(carrier-mediated transport)을 하고 있음을 입증한다.

한편 chlorothiazide의 동시주입실험에서 요산의 근위세노관 재흡수가 probenecid에 비하여 미약하기는 하나 의외의게 억제되었음은 stop-flow 실험에서 chlorothiazide에 의한 근위세노관의 요산 분비항진효과가 이러한 요산의 재흡수억제에 기인된다는 것을 뜻하는 바이며 이러한 사실은 요산의 분비 및 재흡수기전이 근위세노관에서 모두 이뤄짐을 시사한다. 그러나 stop-flow 실험에서 관찰한 probenecid의 요산 분비억제효과(근위세노관에서)와 RII 실험에서 관찰한 요산의 재흡수억제효과는 chlorothiazide의 효과와 상이한 점으로 미뤄 근위세노관에서의 요산의 분비 및 재흡수기전이 동일기전 즉 동일 carrier에 의하여 이뤄진다고 단정하기는 곤란하다. 요산의 세노관에서의 양행성이동(분비 및 재흡수)이 최근에 와서 여러 종류의 동물 특히 일방적이동만이 보고되었던 동물들에서 증명된 것은 흥미있는 사실이다. 특히 개에 있어서 Dalmatian족은 분비만이 이뤄진다고 생각했던 것이 최근에는 실험조건에 따라 재흡수된다는 보고(Kessler 등, 1959; Yü 등, 1960)나 비 Dalmatian개에서 요산이 재흡수만 된다고 생각했던 것이 분비도 이뤄진다(Zins와 Weiner, 1968)

는 보고는 흥미 있는 사실이다.

이러한 신장세노관에서 유기산의 분비 및 재흡수 이전에 관하여 최근에 와서 요산 이외에도 taurocholate(Zins와 Weiner, 1968), m-hydroxybenzoate(May와 Weiner, 1969) 및 PAH(Kinter, 1959; Cho와 Cafruny, 1970)등의 유기산이 양행성이동을 하고 있음이 밝혀진 바 있다.

이와 같은 사실은 요산의 신장세노관에서의 이동이 아직까지는 분비 혹은 재흡수의 일방적인 방향으로만 이동하는 것으로 알려지고 있는 여러동물에 있어서 그 정도의 차이는 있을지 모르나 분비와 재흡수기전이 공존하고 있을 가능성이 있음을 시사하고 있어 전반적인 재검토가 필요하다고 사료되며 본 실험결과는 가토에 있어서 요산이 근위세노관에서 양행성이동을 하고 있으며 그 이동매개체는 반드시 동일한 성질이 아닌 것을 시사하고 있다. 물질의 양행성이동에 관한 문제는 앞으로 더 많은 세밀한 연구가 필요하다고 사료되는 바이다.

V. 결 론

요산은 각종 purine 대사의 최종산물로서 이물질의 대사이상이나 신장에서의 배설기전의 장애로 인한 통풍은 임상적으로도 중요한 문제이다. 요산의 신장에서의 배설기전이 복잡하고 또한 동물의 종류에 따라 차이가 많음은 주지의 사실이다. 저자는 아직까지도 많은 논란이 되어온바 있는 가토에 있어서 요산배설에 대한 체계 통적인 실험을 시행하고 각종 약물의 영향을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 가토신장에서 요산의 clearance 치는 inulin clearance 치에 비하여 항상 낮은치를 나타냈으며 요산의 여과분율은 대조실험에서 평균 1/3로써 여과된 요산의 약 2/3가 재흡수됨을 증명하였다.

2. 가토의 신장에서 요산의 clearance는 chlorothiazide 투여로 증가되었으며 probenecid의 투여로 감소를 나타내었다. Salicylate의 투여는 요산의 clearance에 별 영향을 미치지 않았다. 요산의 여과분율은 chlorothiazide에 의하여 증가되고 probenecid에 의하여 억제되었다.

3. Stop-flow 실험으로 가토신장의 근위세노관부위에서 요산의 (U/P)비가 inulin의 (U/P)비 보다 높은치를 관찰하여 이 부위에서 요산이 분비됨을 확인하였으며 chlorothiazide에 의하여 요산과 inulin의 (U/P)비가 증가되고 probenecid에 의하여 감소됨을 증명하였다. 이것은 가토신장의 근위세노관에서 요산이 능동적으로 분비됨을 입증한 것이다.

4. 요산의 역주입실험을 통하여 가토신장세뇨관에서 재흡수되는 요산은 주로 근위세뇨관부위에서 이루어지며 재흡수기전 역시 단순한 수동적확산작용에 의함이 아니고 적어도 매개체를 통한 이동임을 증명하였다. 요산의 분비와 재흡수가 모두 신장의 근위세뇨관에서 이루어지며 probenecid는 분비 및 재흡수의 기전을 모두 억제시켰으나 chlorothiazide는 재흡수를 억제하고 분비작용은 오히려 촉진시켰다.

그러나 chlorothiazide에 의한 분비촉진작용도 재흡수억제기전에 의한 이차적결과로 사료된다.

5. 가토신장의 원위세뇨관은 요산의 분비나 재흡수 기전에 별로 관여하지 않음을 알았다.

이상의 실험결과는 토끼의 신장에서 요산은 여과후 분비와 재흡수가 모두 근위세뇨관에서 이루어지며 이러한 분비 및 재흡수의 기전이 동일한 것인지는 앞으로 더욱 검토될 문제라고 사료된다.

본 논문을 완성함에 있어 시종 돈독히 지도편달하여 주신 은사 李宇柱교수, 洪思爽교수, 王宗舜교수, 禹泰河교수에게 만강의 감사를 드리오며 본 연구에 직접적인 지도와 교열의 수고를 맡아주신 曹圭喆교수에게 심심한 감사를 표하는 바입니다.

또한 본 논문이 이루어 지도록 적극 후원하여 주신 인천기독병원 姜錫鳳원장님께 감사를 드리는 바입니다.

참 고 문 헌

- Beechwood, E. C., Berndt, W. O. and Mudge, G. H.: *Stop-flow analysis of tubular transport of uric acid in rabbits. Amer. J. Physiol.* 207: 1265, 1964.
- Berger, L., Yü, T. F. and Gutman, A. B.: *Effect of drugs that alter uric acid excretion in man and uric acid clearance in the chicken. Amer. J. Physiol.* 198:575, 1960.
- Berliner, R. W., Hilton, J. G., Yü, T. F. and Kennedy, T. J. Jr.: *The renal mechanism for urate excretion in man. J. Clin. Invest.* 29:642, 1965.
- Bonsnes, R. W., Dill, L. V. and Dana, E. S.: *The effect of diodrast on the normal uric acid clearance. J. Clin. Invest.* 23:776, 1944.
- Bordley, J. 3rd. and Richard, A. N.: *Quantitative studies of the composition of glomerular urine. VIII. The concentration of uric acid in glomerular urine of snakes and frogs, determined by an ultramicroadaptation of Folin's method. J. Biol. Chem.* 101:193, 1933.
- Bunim, J. J. Smith, W. W. and Smith, H. W.: *The diffusion coefficient of inulin and other substances of interest in renal physiology. J. Biol. Chem.* 118:667, 1937.
- Castles, T. R. and Williamson, H. E.: *The effect of chlorothiazide on the excretion of uric acid and electrolytes by the chicken. J. Pharmacol.* 142:231, 1963.
- Cho, K. C. and Cafruny E. J.: *Renal tubular reabsorption of p-amino hippuric acid (PAH) in the dog. J. Pharmacol. Exp. Ther.* 173:1, 1970.
- Coombs, F. S., Pecora, L. J., Thorgood, E., Consolazio, W. V. and Talbott, J. H.: *Renal function in patients with gout. J. Clin. Invest.* 19: 525, 1940.
- Crone, C. and Lassen, U. V.: *The action of probenecid (p-di-n-propylsulphamyl-benzoic acid) on uric acid excretion and plasma uric acid level in normal human subjects. Acta Pharmacol.* 11:295, 1955.
- Folin, O. and Wu, H.: *A system of blood analysis. J. Biol. Chem.* 38:81, 1919.
- Gibson, H. V. and Doisy, E. A.: *A note on the effect of some organic acids upon the uric acid excretion of man. J. Biol. Chem.* 55:605, 1923.
- Gutman, A. B. and Yü, T. F.: *Effect of salicylate in varying dosage on urinary urate excretion in gouty subjects. Ann. Rheum. Dis.* 14: 444, 1955.
- Gutman A. B., Yü, T. F. and Berger, L.: *Tubular secretion of urate in man. J. Clin Invest.* 39:1778, 1959.
- Kessler, R. H., Hierholzer, K. and Gurd, R. S.: *Localization of urate transport in the nephron of the mongrel and Dalmatian dog kidney. Amer. J. Physiol.* 197:601, 1959.
- Kinter, W. B.: *Renal tubular transport of Diodrast-¹³¹I and PAH in necturus: Evidence for simultaneous reabsorption and secretion. Amer. J. Physiol.* 196:1141, 1959.
- Latham, W. and Rodnan, G. P.: *Impairment of uric*

- acid excretion in gout. *J. Clin. Invest.* 41: 1955, 1962.
- Marsh, D. and Frasier, C.: *Reliability of inulin determining volume flow in rat renal cortical tubules.* *Amer. J. Physiol.* 209:283, 1965.
- Marshall, E. K. Jr.: *Kidney secretion in reptiles.* *Proc. Soc. Exp. Biol.* 29:971, 1931.
- May, D. G. and Weiner, I. M.: *m-Hydroxybenzoate (MHB): Bidirectional active transport in proximal renal tubule of the dog.* *Fed. Proc.* 28:523, 1969.
- Möller, J. V.: *The effects of d- and l-lactate and osmotic diuretics on uric acid clearance in the rabbit.* *Acta Physiol. Scand.* 54:30, 1962.
- Mudge, G. H., McAlary, B. and Berndt, W. D.: *Renal transport of uric acid in the guinea pig.* *Amer. J. Physiol.* 214:875, 1968.
- Oren, B. G., Rich, M. and Bolle, M. S.: *Chlorothiazide (Diuril) as hyperuricacidemic agent.* *J. A. M. A.* 168:2128, 1958.
- Poulsen, H. and Praetorius, E.: *Tubular excretion of uric acid in rabbits.* *Acta Pharmacol.* 10: 371, 1954.
- Praetorius, E. and Poulsen, H.: *Enzymatic determination of uric acid.* *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 5:273, 1953.
- Quick, A. J.: *The effect of exercise on the excretion of uric acid: With a note on the influence of benzoic acid on uric acid elimination in liver disease.* *J. Biol. Chem.* 110:107, 1935.
- Reem, G. H. and Vanamee, P.: *Effect of sodium lactate on urate clearance in the Dalmatian and the mongrel dog.* *Amer. J. Physiol.* 207:113, 1964.
- Schreiner, G. E.: *Determination of inulin by means of resorcinol.* *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 74:117, 1950.
- Smith, H. W., Finkelstein, N., Aliminosa, L., Crawford, B. and Graber, M.: *The renal clearance of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man.* *J. Clin. Invest.* 424:388, 1945.
- Washko, M. Z. and Rice, E. W.: *Determination of glucose by an improved glucostat procedure.* *Clin. Chem.* 7:542, 1961.
- Yü, T. F., Berger, L., Stone, D. J., Wolf, J. and Gutman, A. B.: *Effect of pyrazinamide and pyrazinoic acid on urate clearance and other discrete renal function.* *Proc. Soc. Exp. Biol.* 96:264, 1957.
- Yü, T. F. and Gutman, A. B.: *A consideration of mechanisms of presumptive tubular excretion of urate in man.* *Fed. Proc.* 18:175, 1959.
- Yü, T. F., Berger, L., Kupfer, S. and Gutman, A. B.: *Tubular secretion of urate in the dog.* *Amer. J. Physiol.* 199:1199, 1960.
- Zins, G. R. and Weiner, I. M.: *Bidirectional urate transport limited to the proximal tubule in dogs.* *Amer. J. Physiol.* 215:411, 1968.
- Zins, G. R. and Weiner, I. M.: *Bidirectional transport of taurocholate by the proximal tubule of the dog.* *Amer. J. Physiol.* 215:840, 1968.

Abstract=

Experimental Studies on the Excretion of Uric acid in Rabbit

Yoon Pyo Hong, M. D.

*Department of Pharmacology
Yonsei University College of Medicine*

(Directed by Drs: W. C. Lee and K. C. Cho)

The excretion of uric acid in man has been of great interest because of its importance as an end product in purine metabolism as well as of its role in causing gout. There are many differences in the modes of renal handling of urate among various species of animals. Uric acid actively secreted by the renal tubules of most vertebrate including amphibians, reptiles, and birds. On the other hand, in most mammals net tubular reabsorption of urate appears to be occurred with some exception, such as Dalmatian dog. In the rabbits, however, the mechanism of renal excretion of uric acid has long been a subject of controversial results. Within a given group it was possible to find individuals with either net secretion or net reabsorption of urate depend on the experimental conditions.

Excretion of urate can be depressed or enhanced by a variety of drugs belonging mainly to the aromatic acid group. Diodrast, probenecid, cinchophen and salicylates have been reported as uricosuric agents, on the other hand, lactate, benzoate, pyrazinonic acid, acetazolamide and chlorothiazide are known to be contraindicated to use for the patient with gout since these agents depress the excretion of uric acid from the kidney. However, complex and sometimes the paradoxical effects on the urate excretion by those above mentioned drugs are not uncommon.

The experiments were designed to investigate the mechanisms of renal handling of urate as well as the effects of variety of drugs on the tubular transport of uric acid in the rabbits.

Male or female white rabbits, from 1.5 to 2.5 kg in weight, were used. The experimental methods used in these studies were clearance, stop-flow, and retrograde injection techniques. The effects of saline, salicylate, chlorothiazide and probenecid were investigated in each experimental conditions.

Results of the experiments were summarized as follows;

1. In the rabbits, the rate of urate clearance was always lower than the rate of inulin clearance. The filtration fraction of the urate was one third on an average, therefore, it is estimated that approximately two thirds of filtered urate was reabsorbed.

2. In the kidneys of rabbits, the urate clearance was increased significantly by administration of chlorothiazide and decreased by probenecid. The administration of salicylate had no effect on the rate of urate clearance. The filtration fraction of urate was increased by chlorothiazide and decreased by probenecid.

3. In the stop-flow studies, the U/P ratio of urate was higher than the U/P ratio of inulin in the proximal region, indicating the secretion of uric acid in the proximal tubules. The proximal peak was increased by chlorothiazide and inhibited by probenecid.

4. In the retrograde injection studies, the reabsorption of urate in the proximal region was observed, and these reabsorptive transport of urate was depressed by either probenecid or by chlorothiazide.

5. No distal tubular activity was observed under any of these experimental conditions concerning urate transport.

The results of these experiments show that probenecid inhibits both secretory and reabsorptive transport of uric acid in the kidney of the rabbits. The enhancement of secretory transport of urate by chlorothiazide in the clearance study was due to the secondary action of chlorothiazide which inhibits the reabsorptive transport of urate in the proximal tubules. It is evident that the urate transport in the kidneys of rabbits is bidirectional nondiffusive flux both secretory and reabsorptive directions in the proximal tubules.