대한약리학잡지 : 제11권 제2호
Korean J. of Pharmacology
Volume 11, Number 2, 1975

Acetazolamide의 Carbonic Anhydrase 활성 억제 작용에 대한 Testosterone의 영향

가톨릭대학 의학부 약리학교실

장 동 원 · 이 상 복 · 조 규 철

=Abstract=

Effects of Testosterone on Carbonic Anhydrase Inhibiting Action of Acetazolamide

Dong Won Chang, Sang Bok Lee and Kyu Chul Cho

Department of Pharmacology, Catholic Medical College, Seoul, Korea

This study was carried out to observe the effect of testosterone on carbonic anhydrase inhibiting action of acetazolamide.

Carbonic anhydrase activities in the kidneys of mice were measured by Philpot and Philpot method(1936) at 30, 90 and 150 minutes after intravenous administration of saline(0.5 ml/10 g) or acetazolamide (0.25 mg/10 g) in mice pretreated with testosterone (0.1 mg/10 g).

The changes in volume and pH of urine as well as those in urinary electrolytes, such as Na^+, K^+ and Cl^- were measured at 15 minutes interval for 150 minutes in the rabbit pretreated with double administrations of testosterone(10 mg/kg), 1 hour and 18 hours, prior to the administration of acetazolamide (10 mg/kg).

The results were as follows:

1. Carbonic anhydrase activities in the kidneys of mice of testosterone-pretreated groups were significantly higher than those of acetazolamide-treated group at 30 minutes.

No significant changes of carbonic anhydrase activities were observed in testosterone -pretreated groups compared with saline-treated groups.

2. Combined administrations of acetazolamide and testosterone exhibited higher carbonic anhydrase activity than those group of acetazolamide alone in the kidney of mice through observed period of 150 minutes.

3. There were no significant changes in the excretion rate of urine and urinary electrolytes in the group of rabbits with testosterone administerone alone.

Urine volume as well as Na^+ and Cl^- excretion rates in the combined treated group of acetazolamide and testosterone were significantly lower than that of acetazolamide group throughout experimental period except 15 minutes after drug administration at the time transient increase was shown.

4. Generally lower K^+ excretion rate was observed in the combined treated group of acetazolamide and testosterone compared with the single acetazolamide-treated group and the testosterone-pretreated group shows lowest excretion rate of potassium.

* 본 논문의 요지는 1975년도 제27차 대한약리학회 석상에서 발표되었음.

머 리 말

acetazolamide는 carbonic anhydrase의 활성을 억제하는 약물로서 콩팥의 세뇨관에서 탄산의 형성을 억제시켜 HCO_3^-과 Na^+의 재흡수에 장애를 이르키어 이뇨작용을 나타내는 약물이다(Friedberg, et al., 1952; Taymor, et al., 1954; Pitts, et al., 1958). Taylor 들 (1970, a.b), Lindskog(1963) 및 Coleman(1967, 1968)등은 carbonic anhydrase 내에 포함하고 있는 Zn과 carbonic anhydrase 활성 억제약물이 결합함으로써 carbonic anhydrase의 활성을 억제시킨다고 보고하였다.

한편 carbonic anhydrase 활성 억제약물은 여러 조건에 의하여 이뇨효과가 변화한다. 즉 호흡성(Kaye, 1955) 및 대사성(Brodsky & Satran, 1959)산증 혹은 저칼륨증(Maren, et al., 1961) 때에 작용이 약화되나 알칼리혈증 때에는 증가한다(Goodman & Gilman, 1970). 또한 여러가지 약물에 의하여 carbonic anhydrase 활성 억제약물들의 이뇨작용은 영향을 받는다. 즉 steroid 혹은 xanthine에 의하여 acetazolamide의 이뇨작용이 증강 혹은 약화된다.

김원자와 조규철(1973)은 여성 성호르몬인 progesterone과 acetazolamide를 병합투여하여 acetazolamide의 이뇨작용이 증강됨을 관찰하였으며, 이러한 증강효과는 progesterone이 신장에서 aldosterone의 작용을 차단함으로써(Liddle, 1961) 야기된다고 암시하였다.

Kagawa와 Jacobs (1959)는 progesterone이 mineralcorticoids의 Na^+저류작용을 차단한다고 하였으며, 과량의 testosterone은 DCCA의 신장에 대한 작용을 차단한다고 하였다.

따라서 저자는 남성 성호르몬인 testosterone과 carbonic anhydrase 활성 억제약물인 acetazolamide를 병합투여하여 testosterone이 acetazolamide의 carbonic anhydrase 활성에 미치는 영향과 요중 전해질 배설과의 관계가 어떤 것인지를 재확인하고 그 기전을 추구하기 위하여 본 실험을 시행하였다.

재료 및 방법

실험은 마우스 콩팥에서의 carbonic anhydrase 활성 측정과 토끼에서 요량 및 전해질 배설의 변동에 관한 실험으로 크게 두가지로 나누어 시행하였다.

(1) 마우스에서의 carbonic anhydrase 활성에 관한 실험

체중 20~25 g의 건강한 수마우스(RCL-JCL 종)를 다음과 같이 4군으로 나누어 각 군을 마우스 7마리로 하여 실험하였다.

1) 정상 대조군
2) acetazolamide 투여군
3) testosterone 투여군
4) testosterone과 acetazolamide 병합투여군

이상과 같이 나눈 다음 생리적식염수 및 acetazolamide 투여후 시간 경과에 따라 다시 30분, 90분 및 150분의 소군으로 나누어 실험하였다.

4) 군에서는 testosterone(삼일제약) 0.1 mg/10 g을 2) 군에서는 생리적식염수를 acetazolamide 투여전 18시간과 1시간에 각각 근육주사로서 전처치하였다. 2) 군과 4) 군에서는 acetazolamide (Diamox, 유한양행) 0.25 mg/10 g를 체중 10 g 당 0.5 ml의 생리적식염수에 희석하여 꼬리 정맥내에 주사하였다.

모든 대조군에는 0.5 ml/10 g의 생리적식염수를 꼬리 정맥내로 주사하였다. 주사후 각각 30분, 90분 및 150분이 경과되었을 때 에테르 마취로 마우스를 치사시켰으며, 콩팥을 적출하여 생리적식염수로 50배 희석하여 갈아 부친 다음, 이 희석조직액 1 ml 내에 있는 carbonic anhydrase 활성을 측정하였다.

Carbonic anhydrase 활성의 측정

carbonic anhydrase 활성의 측정은 Philpot와 Philpot(1936)의 방법에 따라 시행하였다. 즉 0.00263 M-$NaHCO_3$ 용액을 CO_2로 포화시킨 후, 이 용액 10 ml에 1 ml의 콩팥조직액(50배 희석액)을 가하고 지시약으로 0.5 % bromothymol blue 용액 10방울을 첨가하여 2분간 다시 CO_2를 포화시켰다. 여기에 0.206 M-$NaHCO_3$를 포함한 0.3 M-Na_2CO_3 용액 1 ml를 가하여 CO_2를 통과시켜 bromothymol blue의 청색이 녹황색으로 변할 때까지의 시간을 측정하였다.

이 때의 CO_2양은 편의상 공실험치(blank test)가 53~55초가 되도록 조절한 양을 일률적으로 통과시켰다.

carbonic anhydrase 활성은 편의상 다음과 같이 계산하였다. 즉 공실험에 요하는 시간(53~55초)에서 변색에 요한 시간을 감하여 얻은 수치로서 이 수치의 증가는 곧 carbonic anhydrase 활성의 증가로 보았다.

(2) 전해질 변동에 관한 실험

체중 2 kg 내외의 건강한 수토끼 4~5마리를 1 군으로 하여 실험하였다.

수술전 18시간과 1시간에 testosterone 10 mg/kg 혹은 생리적식염수 2.5 ml/kg를 근육내 주사하였다. 두번째 주사가 끝난 후 pentobarbital sodium 30 mg/kg을 귀의 정맥으로 주사하여 토끼를 마취시켰다. 토끼를 고정시킨 후 토끼의 하복부를 정중선에서 5 cm의 길이로 절개하여 방광을 노출시켜 들어 올리어 요관을 노출시키고, 채뇨하기 위하여 좌우 양측의 요관에 polyethylene tube(PE. 19)를 삽입하였다. 또한 대퇴정맥에는 생리적식염수를 주입하기 위하여 cannula를 삽입하였다. 생리적식염수는 토끼 체중 kg 당 0.5 ml/min이 되도록하여 실험이 끝날 때까지 정속 주입하였다(Infusion pump 사용).

이 실험은 다음과 같이 3군으로 나누어 시행하였다.

1) acetazolamide 투여군

2) testosterone 투여군

3) testosterone과 acetazolamide 병합투여군

이상과 같이 나눈 다음, acetazolamide 투여전 비교적 요량이 일정할 때 요를 채취하였다(대조실험치).

대조실험후 acetazolamide 10 mg/kg를 귀의 정맥내로 주사하고 15분 간격으로 150분 동안 요를 채취하여 요량, 요중 Na^+, K^+, Cl^- 및 요의 pH를 측정하였다.

Na^+과 K^+은 flame photometer (I.L. 143, Instrumentation, Lab.)도 pH는 pH meter(Orion, U.S.A.)도 Cl^-는 chloridometer(Buchler-Cotlov, Instrument, U.S.A.)로 각각 측정하였다.

성 적

(1) Testosterone과 acetazolamide 병합투여에 의한 carbonic anhydrase 활성의 영향(Table 1, Fig. 1 참조)

생리적식염수를 투여한 대조군의 carbonic anhydrase 활성치는 30분, 90분 및 150분에 각각 평균 41.98, 42.65 및 40.41이었으며, testosterone을 전처치한 후 생리적식염수를 투여한 군은 30분, 90분 및 150분 경과시에 39.81, 40.51, 및 40.66으로 생리적식염수 투여군에 비하여 차이가 없었다.

acetazolamide 단독투여로 carbonic anhydrase 활성치는 30분, 90분 및 150분에서 각각 평균 26.62, 38.11 및 36.48로서 생리적식염수 투여군과 비교시 유의한 감소를 보였다 ($P<0.001$, $P<0.001$, $P<0.001$). testosterone 단독투여시는 생리적식염수 투여군과 별 차이를 나타내지 않았으며, testosterone 전처치후 acetazolamide 투여시는 30분에 carbonic anhydrase 활성치가 35.28로 acetazolamide 단독투여군과 비교시 유의성있는 차이를 나타내었으며($P<0.001$), 90분 및 150분에도 각각 평균 39.57, 및 38.12로서 유의성있는 차이를 나타내었다($P<0.05$, $P<0.05$).

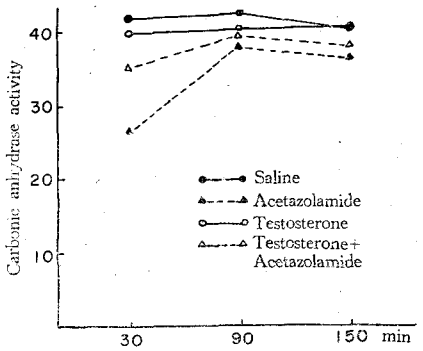

Fig. 1. Effect of testosterone on the carbonic anhydrase inhibiting action of acetazolamide in the kidney of mouse.

Table 1. Effect of testosterone on the carbonic anhydrase inhibiting action of acetazolamide in the kidney of mouse

Treatment dose/b.w. / Time (min)	Carbonic anhydrase activity			
	Saline 0.5 ml/10 g i.v.	Acetazol. 0.25 mg/10 g i.v.	Testosterone pretreated 0.1 mg/10 g i.m.	
			Saline 0.5 ml/10 g i.v.	Acetazol. 0.25 mg/10 g i.v.
30	41.98±1.28† (n=7)	26.62±2.70** (n=7)	39.81±2.45 (n=7)	35.28±1.26** (n=7)
90	42.65±0.81 (n=7)	38.11±1.18** (n=7)	40.51±1.22 (n=7)	39.57±0.60* (n=7)
150	40.41±1.37 (n=7)	36.48±1.70** (n=7)	40.66±1.83 (n=7)	38.12±0.96* (n=7)

†Mean±S.D. n=number of mouse *$P<0.05$, **$P<0.001$.

Table 2. Combined effects of testosterone and acetazolamide on renal functions in the rabbit

Time	Treat-ment	Urine volume (ml/15 min)	pH	Na^+ (μEq/min)	K^+ (μEq/min)	Cl^- (μEq/min)
0	Aceta.	4.35±2.11†	8.49±0.59	49.52±25.91	8.61±3.21	42.31±11.19
	Testo.	4.80±0.20	8.35±0.24	50.80±16.18	9.60±2.12	32.79±10.24
	Testo.+ Aceta.	3.52±2.94	8.25±0.21	33.01±14.15	6.44±2.00	25.04± 8.36
15	Aceta.	9.49±2.00	8.62±0.31	99.55±18.59	14.69±3.51	63.38±21.35
	Testo.	4.40±2.38**	8.45±0.25	50.19±16.67**	9.50±2.37*	27.21± 5.25*
	Testo.+ Aceta.	14.05±6.83	7.88±0.38*	120.17±57.50	13.14±2.06	56.65±37.36
30	Aceta.	10.69±2.59	8.63±0.17	99.34±13.58	14.64±2.87	69.03±16.66
	Testo.	3.38±2.87**	8.23±0.24*	33.40±19.23***	8.94±2.47*	18.86± 6.76***
	Testo.+ Aceta.	8.62±2.80	7.94±0.51*	78.00±21.49	10.36±1.67*	35.88±12.63*
45	Aceta.	8.99±2.57	8.67±0.29	89.22±12.35	13.21±3.02	64.00±15.11
	Testo.	3.00±2.45**	8.07±0.52	28.79±18.89***	8.34±2.47*	13.89± 3.32***
	Testo.+ Aceta.	6.70±1.81	7.93±0.48*	66.28±12.95	10.56±2.85	28.31± 9.29**
60	Aceta.	7.78±1.68	8.70±0.30	84.59±13.56	14.25±2.31	59.01±13.21
	Testo.	2.60±1.91**	7.92±0.46*	35.65±21.54**	8.39±2.85*	16.19± 6.22***
	Testo.+ Aceta.	5.69±1.54	7.99±0.17**	58.07±11.43	11.35±3.09	22.09± 8.80**
75	Aceta.	7.25±2.52	8.70±0.26	73.85±13.51	14.83±3.11	54.01±19.11
	Testo.	3.33±2.15*	7.83±0.45**	26.44±18.15**	8.17±1.78**	17.46± 8.28**
	Testo.+ Aceta.	4.52±0.46	8.03±0.62	46.66± 4.16**	11.03±3.98	19.38± 2.89**
90	Aceta.	6.43±1.59	8.63±0.30	66.07±12.24	12.48±3.89	47.98±12.01
	Testo.	3.83±4.30	7.54±0.26***	23.58±13.40**	7.80±2.68	17.16± 6.89**
	Testo.+ Aceta.	4.70±1.01	8.08±0.59	45.02± 5.33*	12.07±4.27	19.29± 2.75**
105	Aceta.	6.99±3.54	8.53±0.16	71.32±14.30	13.27±2.51	53.89±14.32
	Testo.	3.30±3.03	7.91±0.44*	20.63±11.31***	8.51±1.91*	13.71± 7.25**
	Testo.+ Aceta.	4.25±1.17	8.13±0.49	39.13± 4.13**	12.55±3.69	19.14± 4.56**
120	Aceta.	7.58±2.12	8.47±0.12	73.73±13.57	15.59±2.31	60.86±12.51
	Testo.	2.60±2.08**	7.30±0.40***	17.64±11.91***	8.53±2.31**	17.35± 5.20***
	Testo.+ Aceta.	3.67±1.54*	8.18±0.44	42.01± 7.97**	13.77±3.20	20.35± 6.04***
135	Aceta.	8.31±3.52	8.44±0.12	73.31±15.08	15.98±2.59	62.72±17.59
	Testo.	2.03±0.75*	7.43±0.61**	16.98±11.15***	9.10±1.88**	12.78± 3.11***
	Testo.+ Aceta.	3.05±0.65*	8.16±0.33	32.45± 6.33**	12.48±4.02	15.67± 0.64**
150	Aceta.	8.69±1.97	8.35±0.21	75.49±15.21	13.88±1.53	62.08±21.31
	Testo.	2.06±0.87*	8.18±0.48	16.31±11.74***	9.19±3.17*	12.73± 1.09**
	Testo.+ Aceta.	5.95±3.81	7.88±0.07	45.11±19.65*	16.11±6.83	19.78± 4.58**

†Mean±S.D. n: number of animal Aceta.; Acetazolamide 10 mg/kg (n=5)
Testo.; Testosterone 10 mg/kg (n=4)
Testo.+Aceta.; Testosterone 10 mg/kg+Acetazolamide 10 mg/kg (n=4)
*$P<0.05$, **$P<0.01$, ***$P<0.001$.

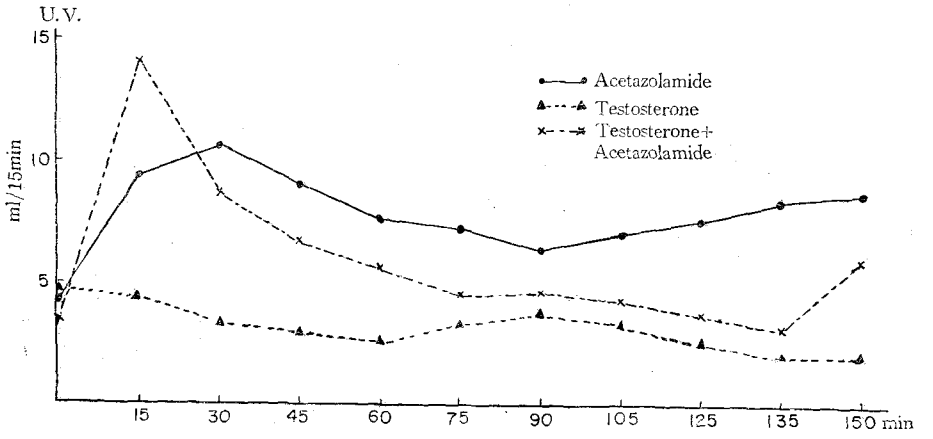

Fig. 2. Combined effect of testosterone and acetazolamide on urinary volume in the rabbit.

(2) 전해질 변동에 관한 실험

1) 요량의 변동(Table 2, Fig. 2 참조)

요량은 편의상 15분간에 배설되는 양으로 표시하였다.

대조실험의 평균이 4.35 ml 이었으며, acetazolamide 투여후 15분, 30분에 9.49 ml, 10.69 ml 로 증가되었고, 그 후는 점차 감소하여 45분, 60분, 75분, 90분, 105분, 120분, 135분 및 150분에 각각 평균 8.99 ml, 7.78 ml, 7.25 ml, 6.43 ml, 6.99 ml, 7.58 ml, 8.31 ml 및 8.69 ml 이었다.

testosterone 단독투여군의 요량은 acetazolamide 투여군에 비하여 유의성있게 감소하였으며, 15분, 30분, 45분, 60분, 75분, 90분, 105분, 120분, 135분 및 150분에 각각 평균 4.40 ml, 3.38 ml, 3.00 ml, 2.60 ml, 3.33 ml, 3.83 ml, 3.30 ml, 2.60 ml 2.03 ml 및 2.06 ml 이었다($P<0.01$, $P<0.01$, $P<0.01$, $P<0.01$, $P<0.05$, n.s., n.s., $P<0.01$, $P<0.05$, $P<0.05$).

testosterone 전처치후 acetazolamide 투여군은 acetazolamide 단독투여시와 비교할 때 acetazolamide 투여후 15분을 제외하고는 요량 증가는 약했으며, 그 값은 15분, 30분, 45분, 60분, 75분, 90분, 105분, 120분, 135분 및 150분에 각각 평균 14.05 ml, 8.62 ml, 6.70 ml, 5.69 ml, 4.52 ml, 4.70 ml, 4.25 ml, 3.67 ml, 3.05 ml 및 5.95 ml 이었다.

2) 전해질 배설의 변동(Table 2 참조)

전해질 배설의 변동은 1분간에 배설되는 양으로 표시하였다.

acetazolamide 투여군에서 약물투여전 Na^+의 배설량은 49.52 μEq/min 이었으며, 약물투여후 15분에 99.55 μEq/min 으로 가장 높은 증가를 보였다. 30분, 45분, 60분, 75분, 90분, 105분, 120분, 135분 및 150분의 시간 경과에 따라 각각 평균 99.34 μEq/min, 89.22 μEq/min, 84.59 μEq/min, 73.85 μEq/min, 66.07 μEq/min, 71.32 μEq/min, 73.73 μEq/min, 73.31 μEq/min 및 75.49 μEq/min 으로 배설량은 점차 감소하였다.

testosterone 투여군에서 Na^+의 배설량은 시간 경과에 따라 약간 감소하였으며, 그 값은 15분, 30분, 45분, 60분, 75분, 90분, 105분, 120분, 135분 및 150분에 각각 평균 50.19 μEq/min, 33.40 μEq/min, 28.79 μEq/min, 35.65 μEq/min, 26.44 μEq/min, 23.58 μEq/min, 20.63 μEq/min, 17.64 μEq/min, 16.98 μEq/min 및 16.31 μEq/min 으로 acetazolamide 투여군과 비교시 유의성있는 감소를 보였다($P<0.01$, $P<0.001$, $P<0.001$, $P<0.01$, $P<0.01$, $P<0.01$, $P<0.001$, $P<0.001$, $P<0.001$, $P<0.001$).

testosterone 전처치후 acetazolamide 투여군에서는 Na^+의 배설량이 대조치의 33.01 μEq/min 에 비하여 15분에서 120.17 μEq/min 으로 현저하게 증가하였으며, 이 후는 점차 감소하여 30분, 45분, 60분, 75분, 90분, 105분, 120분, 135분 및 150분에 각각 평균 78.00 μEq/min, 66.28 μEq/min, 58.07 μEq/min, 46.66 μEq/min, 45.02 μEq/min, 39.13 μEq/min, 42.01 μEq/min, 32.45 μEq/min, 및 45.11 μEq/min 으로 acetazolamide 단독투여군과 비교시 약물투여후 75분부터 유의성있게 감소하였다($P<0.01$, $P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.01$, $P<0.05$).

K^+의 배설은 acetazolamide 단독투여로는 15분부터

150분까지 큰 변동이 없었으며, 그 값은 12.48~15.98 μEq/min 이었다. testosterone 투여로 K^+의 배설은 감소하여 15분, 30분, 45분, 60분, 75분, 90분, 105분, 120분, 135분 및 150분에 각각 평균 9.50 μEq/min, 8.94 μEq/min, 8.34 μEq/min, 8.39 μEq/min 8.17 μEq/min, 7.80 μEq/min, 8.51 μEq/min, 8.53 μEq/min, 9.10 μEq/min, 및 9.19 μEq/min 으로서 acetazolamide 투여군과 비교시 유의성있게 감소하였다($P<0.05$, $P<0.05$, $P<0.05$, $P<0.05$, $P<0.01$, n.s., $P<0.05$, $p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.05$).

testosterone 전처치후 acetazolamide 투여군에서는 K^+의 배설은 acetazolamide 단독투여군과 비교시 약간 낮은 경향을 보였으며, 15분, 30분, 45분, 60분, 75분, 90분, 105분, 120분, 135분 및 150분에 각각 평균 13.14 μEq/min, 10.36 μEq/min, 10.56 μEq/min, 11.35 μEq/min, 11.03 μEq/min, 12.07 μEq/min, 12.55 μEq/min, 13.77 μEq/min, 12.48 μEq/min 및 16.11 μEq/min 을 나타내었다.

Cl^-의 배설량은 대조실험치에서 약간의 차이를 나타내었으나 의의있는 차이는 아니었다.

acetazolamide 투여후 15분, 30분, 45분, 60분, 75분, 90분, 105분, 120분, 135분 및 150분에 Cl^-의 배설량은 각각 평균 63.38 μEq/min, 69.03 μEq/min, 64.00 μEq/min, 59.01 μEq/min, 54.01 μEq/min, 47.98 μEq/min, 53.89 μEq/min, 60.86 μEq/min, 62.72 μEq/min 및 62.08 μEq/min 이었으며, testosterone 을 전처치한 군에서는 Cl^-의 배설량은 감소하여 15분, 30분, 45분, 60분, 75분, 90분, 105분, 120분, 135분 및 150분의 각각 평균은 27.21 μEq/min, 18.86 μEq/min, 13.89 μEq/min, 16.19 μEq/min, 17.46 μEq/min, 17.16 μEq/min, 13.71 μEq/min, 17.35 μEq/min, 12.78 μEq/min 및 12.73 μEq/min 으로 acetazolamide 단독투여군과 비교할 때 유의성있게 감소하였다 ($P<0.05$, $P<0.001$, $P<0.001$, $P<0.001$, $P<0.01$, $P<0.01$, $P<0.01$, $P<0.001$ $P<0.001$, $P<0.01$).

testosterone 을 전처치후 acetazolamide 투여군에서 Cl^-의 배설량은 15분, 30분, 45분, 60분, 75분, 90분, 105분, 120분, 135분 및 150분에 각각 평균 56.65 μEq/min, 35.88 μEq/min, 28.31 μEq/min, 22.09 μEq/min, 19.38 μEq/min, 19.29 μEq/min, 19.14 μEq/min, 20.35 μEq/min, 15.67 μEq/min 및 19.78 μEq/min 으로 acetazolamide 단독투여군과 비교시 유의성있는 감소를 보였다(n.s., $P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.01$, $P<0.01$, $P<0.01$, $P<0.01$, $P<0.001$, $P<0.01$, $P<0.01$).

3) pH의 변동(Table 2 참조)

생리적식염수 투여시 pH는 평균 8.49이었다. acetazolamide 단독투여로 15분, 30분, 45분, 60분, 75분, 90분, 105분, 120분, 135분 및 150분 경과시에 pH는 각각 평균 8.62, 8.63, 8.67, 8.70, 8.70, 8.63, 8.53, 8.47, 8.44 및 8.35이었으며, testosterone 단독투여시는 시간 경과에 따라 pH가 점차 감소되어 15분, 30분, 45분, 60분, 75분, 90분, 105분, 120분, 135분 및 150분에 각각 평균 8.45, 8.23, 8.07, 7.92, 7.83, 7.54, 7.91, 7.30, 7.43 및 8.18로서 acetazolamide 단독투여군과 비교시 30분부터 135분까지 유의성있는 감소를 보였다($P<0.05$, n.s., $P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.001$, $P<0.05$, $P<0.001$, $P<0.01$).

testosterone 전처치후 acetazolamide 투여시는 실험시작 전반에는 pH가 낮았으나, 시간 경과에 따라 점차 증가하여 그 값은 15분, 30분, 45분, 60분, 75분, 90분, 105분, 120분, 135분 및 150분에 각각 평균 7.88, 7.94, 7.93, 7.99, 8.03, 8.08, 8.13, 8.18, 8.16 및 7.88로서 15분에서 60분까지는 acetazolamide 단독투여군과 비교할 때 유의성있게 낮았다($P<0.05$, $P<0.05$, $P<0.05$, $P<0.01$).

고 찰

마우스에서 carbonic anhydrase 활성을 측정한 저자의 실험에서 보면, testosterone 단독투여시에는 생리적식염수 투여군과 비교하여 carbonic anhydrase 활성에 별다른 차이를 나타내지 않았으나, testosterone 과 acetazolamide 를 병합투여하였을 경우에는 acetazolamide 단독투여시 보다 그 억제작용이 감소됨을 관찰하였다.

sulfonamide($-SO_2NH_2$)기를 함유한 carbonic anhydrase 활성억제약물은 10^{-9}M~10^{-4}M 농도에서 모든 동물에 존재하는 carbonic anhydrase 활성을 억제 한다고 하였으며(Maren, 1967), 여러 조건하에서 그 작용이 변형되어 나타난다고 하였다(Maren, et al., 1961; Kaye, 1965; Brodsky & Satran, 1959). 또한 이 약물들은 다른 약물과 병합투여할 때에도 그 작용이 변형되어 나타난다.

이덕희와 조규철(1972)은 aminophylline 과 acetazolamide 를 병합투여시에 acetazolamide 의 작용이 증강됨을 관찰하여 이 작용은 Na^+의 배설이 증가되기 때문이라 하였고, 김유성과 조규철(1973)은 hydrocor-

tisone과 acetazolamide를 병합투여하여 acetazolamide의 작용이 증강됨을 관찰하여, 이 때도 역시 hydrocortisone의 대량투여로 Na^+의 배설이 증가되었기 때문에 acetazolamide의 작용이 증강되었을 것이라고 시사하였다.

이향우들(1965)은 cortisone 투여로 carbonic anhydrase 활성이 억제된다고 하였고, 하병국과 조규철(1973)은 DOCA와 acetazolamide의 병합투여로 acetazolamide의 carbonic anhydrase 활성 억제작용이 저하됨을 관찰하였다.

수컷 흰쥐의 간에 존재하는 carbonic anhydrase는 sulfonamides에 의해 억제되는 예민도가 결핍되어 있다는 보고가 있다(King, et al, 1974). 거세한 수컷 흰쥐의 간에 존재하는 carbonic anhydrase는 sulfonamide기를 함유한 acetazolamide로 억제되는 데 필요한 약물의 농도가 정상 수컷 흰쥐보다 낮은 농도가 요구된다고 하였으며(Garg, 1974), 난소를 결제한 암컷 흰쥐에 testosterone을 투여하면 간에 존재하는 carbonic anhydrase를 억제하는 데 필요한 acetazolamide의 농도가 상승된다고 하였다.

저자의 실험에서 testosterone 투여로 acetazolamide의 작용이 억제된 것은 testosterone으로 인하여 마우스 신장내에 존재하는 carbonic anhydrase를 억제하는 acetazolamide의 작용을 저해하였기 때문일 것이라고 생각된다.

요량과 요중 전해질 배설량의 변동에 관한 토끼 실험에서 보면 testosterone의 투여로 acetazolamide의 이뇨작용이 억제되었음을 관찰하였다.

Kagawa와 Jacobs (1959)는 DOCA 투여로 요중에 배설되는 Na^+/K^+비율이 testosterone의 과량 투여로 상승한다고 하였다. 그러나 testosterone을 단독투여할 때는 testosterone의 용량 증가에 따른 요중으로 배설되는 Na^+/K^+비율에 큰 차이가 없었다.

본 실험에서 요량과 요중으로 배설되는 전해질(Na^+, Cl^-)이 testosterone의 투여로 감소되는 것은 carbonic anhydrase 활성을 측정한 마우스 실험에서 testosterone 투여로 acetazolamide의 작용이 억제되는 요인과 관련이 있다고 생각된다.

Kagawa와 Jacobs (1959)의 연구에 의하면 testosterone이 DOCA의 작용을 차단하여 Na^+배설량이 증가되고, K^+배설량이 감소된다고 하였으나 본 실험에서는 testosterone의 투여로 acetazolamide의 이뇨작용도 감소되었고, K^+의 배설량은 감소하였으나 Na^+의 배설량의 감소로 인하여 요중의 Na^+/K^+비율이 acetazolamide 단독투여시 보다 유의하게 낮음을 관찰하였다.

한편 요의 pH의 감소는 acetazolamide의 이온화를 억제하여 재흡수가 용이하게 된다고 하였다 (Maren, 1967). testosterone과 acetazolamide를 투여한 경우 실험초에는 acetazolamide의 작용이 증강되는 것을 볼 수 있는 데, testosterone의 투여로 요의 pH가 감소한 것과 어떠한 관계가 있는지는 의심스럽다.

이상과 같이 testosterone이 acetazolamide의 carbonic anhydrase 활성 억제작용을 감소시키는 그 기전은 더 연구되어야 할 문제라고 사료되는 바이다.

맺 음 말

남성 성호르몬인 testosterone이 carbonic anhydrase 활성 억제약물인 acetazolamide에 어떠한 영향을 미치는가를 구명하기 위하여 수마우스에 testosterone 및 acetazolamide를 단독 또는 병합투여하여 시간 경과에 따른 신장 조직내의 carbonic anhydrase 활성도를 측정하고, 또한 carbonic anhydrase 활성도가 이뇨작용에 미치는 기전을 추구하기 위하여 수토끼에 testosterone 및 acetazolamide를 단독 또는 병합투여하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 수마우스에서 testosterone 단독투여시의 carbonic anhydrase 활성도는 acetazolamide 단독투여시 보다 30분에 유의한 증가를 보였으나, 생리적식염수 투여군에 비하여는 그 활성도가 의의있는 차이점을 발견할 수 없었다.

2. 수토끼에서 testosterone 단독투여시의 이뇨작용은 acetazolamide 단독투여군에 비하여 요량, Na^+, K^+, Cl^- 배설량 및 요의 pH가 감소되었다.

3. 수마우스에서 testosterone 및 acetazolamide 병합투여시의 carbonic anhydrase 활성도는 acetazolamide 단독투여시에 비하여는 그 활성도가 유의성있게 증가하였으나, testosterone 단독투여시에 비하여는 의의있게 감소하였다.

4. 수토끼에서 testosterone 및 acetazolamide 병합투여시의 이뇨작용은 acetazolamide 단독투여시 보다는 요량, Na^+, K^+, Cl^-의 배설량 및 요의 pH가 감소하였으나, testosterone 단독투여시 보다는 유의성있게 증가하였다.

이상의 실험 결과는 testosterone이 acetazolamide의 carbonic anhydrase에 대한 친화성에 길항적 작용을 함을 시사하였다.

인 용 문 헌

Brodsky, W.A. & Satran, R. (1959): *Comparison of effects of acidosis and alkalosis on the renal action of Diamox. Am. J. Physiol. 197, 585-594.*

Coleman, J.E. (1967): *Metal ion dependent binding of sulfonamide to carbonic anhydrase. Nature 214, 193-194.*

Coleman, J.E.(1968): *Carbonic anhydrase azosulfonamide complexes. J. Biol. Chem. 243, 4564-4578.*

Friedberg, C.K., Halpern, M. & Taymor, R.(1952): *The effect of intravenously administered 6063, the carbonic anhydrase inhibitor, 2-acetylamino-1,3,4-thiadiazol-5-sulfonamide, on fluid and electrolytes in normal subjects and patients with congestive heart failure. J. Clin. Invest. 31, 1074-1081.*

Garg, L.C.(1974): *The effect of sex hormones on rat liver carbonic anhydrase. J. Pharm. Exp. Ther. 189, 557-562.*

Goodman, L.S. & Gilman, A. (1970): *Pharmacological basis of therapeutics. 4th Ed., p. 1615, New York, Macmillan.*

하병국과 조규철(1973): *Acetazolamide*의 *Carbonic Anhydrase* 활성 억제작용에 대한 *DOCA* 및 *Fludrocortisone*의 영향. 가톨릭대학 의학부 논문집 *24, 237-247.*

Kagawa, C.M. & Jacobs, R.S., Jr. (1959): *Action of testosterone in blocking urinary electrolyte effects of deoxycorticosterone. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 102, 521-523.*

Kaye, M.(1955): *The effect of a single oral dose of the carbonic anhydrase inhibitor, acetazolamide, in renal disease. J. Clin. Invest. 34, 277-284.*

김유성과 조규철(1973): *Acetazolamide*의 *Carbonic Anhydrase* 활성 억제작용에 대한 *Corticosteroids*의 영향. 가톨릭대학 의학부 논문집 *24, 69-78.*

김원자와 조규철(1973): *Acetazolamide*의 *Carbonic Anhydrase* 활성 억제작용에 대한 *Progesteron* 및 *Estradiol*의 영향. 가톨릭대학 의학부 논문집 *25, 115-125.*

King, R.W., Garg, L.C., Hucckson, J. & Maren, T.H.(1974): *The isolation and partial characterization of sulfonamide resistant carbonic anhydrase from the liver of the male rat. Mol. Pharmacol., in press. cited from J. Pharm. Exp. Ther. 189, 557-562.*

이덕희와 조규철(1972): *Acetazolamide*의 *Carbonic Anhydrase* 활성 억제작용에 대한 *Xanthine* 유도체의 영향. 가톨릭대학의학부 논문집 *23, 15-24.*

이향우, 강정호, 조규철(1965): 신조직내 *carbonic anhydrase* 활성치에 미치는 수종 호르몬의 효과. 현대의학 *2, 487-489.*

Liddle, G.W. (1961): *Specific and non-specific inhibition of mineralcorticoid activity. Metabolism 10, 1021-1030.*

Lindskog, S.(1963): *Effects of pH and inhibitors on some properties related to metal binding in bovine carbonic anhydrase. J. Biol. Chem. 238, 945-951.*

Maren, T.H., Oliver, A.S. & Dickhaus, A.J.(1961): *Renal action of acetazolamide in extracellular alkalosis of K^+ deficiency. Am. J. Physiol. 200, 170-174.*

Maren, T.H.(1967): *Carbonic anhydrase: Chemistry, Physiology and Inhibition. Physiol. Rev. 47, 595-781.*

Philpot, F.J. & Philpot, J. St. L.(1936): *A modified colorimetric estimation of carbonic anhydrase. Biochem. J. 30, 2191-2193.*

Pitts, R.F., Gurd, R.S., Kessler, R.H. & Klaus, H. (1958): *Localization of acidification of urine, potassium and ammonia secretion and phosphate reabsorption in the nephron of the dog. Am. J. Physiol. 194, 125-134.*

Taylor, P.W., King, R.W. & Burgen, A.S.V. (1970 a).: *Kinetics of complex formation between human carbonic anhydrase and aromatic sulfonamide. Biochemistry 9, 2638-2644.*

Taylor, P.W., King, R.W. & Burgen, A. S. V. (1970b).: *Influence of pH in the kinetics of complex formation between aromatic sulfonamide and human carbonic anhydrase. Biochem. J. 9, 3894-3902.*

Taymor, R.C., Minor, J.B. & Friedberg, C.K. (1954): *Influence of carbonic anhydrase inhibition on renal effects of acute respiratory alkalosis and acidosis in human subjects. J. App. Physiol. 7, 43-48.*