

腎臟作用生藥

—蒼朮·茯苓·澤瀉·豬苓을 中心으로—

高 錫 太

(Received January 5, 1975)

Suk Tai Ko: Crude Drugs Acting on the Renal Function. On
Atractylis, Hoelen, Alisma and Polyporus.

生藥으로써 腎臟疾患에 應用되어온 것은 他疾患에 使用되어 왔던 것에 못지않게 오랜 歷史와 重要性을 가지고 있다.

1920年代 強力한 水銀利尿劑가 開發¹⁾되기 以前까지도 水腫과 같은 腎疾患에는 漢方藥으로써만이 有力하게 治療目的으로 適用되었음은 다같이 아는 事實이다.

그러나 現今까지도 腎臟에 作用하는 生藥의 開發은 極히 微弱할뿐 아니라 生藥中 뚜렷한 作用을 가지는 成分의 究明 또한 많지 않고 藥效의 評價面에서도 經驗이나 古方に 依하여서만 이루어지며 主觀을 排除한 客觀性에서의 判定에는 많은 難題를 안고 있다.

따라서 本 教室에서는 腎臟作用藥物의 開發의 一環으로써 現在까지 알려진 腎臟作用 生藥이나 作用할 可能性이 있는 生藥을 古方²⁻²³⁾을 中心으로 調査한 結果, 390種에 이르며 이中 植物性 生藥은 320種이고 動物性이 58種이며 礦物性의 것도 16種에 이른다. 다시 植物性 生藥은 大部分이 利尿作用을 나타내는 것이나 抗利尿作用을 나타내는 것도 27種이나 되며 動物性中 7種, 礦物性中 1種이 抗利尿性을 가지는 것으로 調査되었다.

다시 古方^{2,21-24)}에서 利尿, 水腫 및 浮腫, 腎炎, 遺尿 및 失禁等に 使用되는 處方을 各各 53, 72, 61 및 16例를 綜合한 結果, 各己 處方中에 包含되어 있는 腎臟作用 生藥은 120種에 不過하다. 이것으로 많은 腎臟作用 生藥이 臨床面에서 適用되지 않음을 觀察할수 있었다.

藥理的인 實驗面에서는 散發的인 screening test에 지나지 않으며 이것도 小數에 不過하다. 따라서 本 教室에서는 藥理的活性을 標的으로 하는 天然物成分 探索이라 하는 研究方法에 따라 그 有效성과 本態를 把握하고자 clearance方法에 依하여 施行한 蒼朮, 茯苓, 澤瀉, 및 豬苓을 中心으로 한 考證, 研究動向 및 實驗結果를 綜合하여 紹介하고자 한다.

From the Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Cho Sun University, Kwang Ju, Korea.

考證의 한 方便으로 앞에서 紹介한 各種 處方中 4種의 生藥이 包含되어 있는 例數는 Table I과 같다.

Table I—Numbers of case of each crude drug contained in the various prescriptions acting on the urinary system.

Crude drug	Prescriptions			
	Diuretics (53 cases)	Dropsy and edema (72 cases)	Nephrosis (61 cases)	Enuresis (16 cases)
Atractylodes rhizoma		6	3	
Atractylodes rhiz. alba	(8)	(20)	(5)	(1)
Pachymae hoelen	20	31	29	3
Polyporus umbellatus	11	18	7	
Alismae rhizoma	10	9	5	

Prescriptions were cited from references 2, 21, 22, 23 and 24.

蒼朮은 利尿處方 53例中 包含된 例가 없고 水腫 及 浮腫과 腎臟炎에 各各 6例와 3例가 되어 있으나 蒼朮과 類似한 白朮의 包含例는 相當數에 이르고 있다.

表에서 보는바와 같이 茯苓이 가장 많아서 202例의 處方中 83例이며 澤瀉가 36例, 猪苓이 24例로써 茯苓이 그 利用頻度가 높음을 나타내고 있다.

研究動向을 보면 蒼朮의 腎臟에 對한 研究는 全然 없으나 類似品인 白朮의 water extract는

Table II—Considerations on the studies of four oriental drugs on the renal function of mammals.

Oriental drug	Administration route	Experimental animal	Result (urine volume)	Mechanism	Reference
Pachymae hoelen	<i>s.c.</i> (water ex.)	Mouse	Increased slightly	Unknown	25
	<i>p.o.</i> (water ex.)	Mouse	Not		25
	<i>i.p.</i> (alcohol ex.)	Mouse	Not		26
	<i>i.v.</i> (water ex.)	Rabbit	Increased slightly		28
Polyporus umbellatus	<i>s.c.</i> (water ex.)	Mouse	Not	Unknown	25
	<i>p.o.</i> (water ex.)	Mouse	Not		25
	<i>i.p.</i> (alcohol ex.)	Mouse	Not		26
	<i>i.v.</i> (water ex.)	Rabbit	Increased slightly		28
Atractylodes rhizoma alba	<i>s.c.</i> (water ex.)	Mouse	Not	Unknown	25
	<i>p.o.</i> (water ex.)	Mouse	Not		25
	<i>i.p.</i> (alcohol ex.)	Mouse	Increased slightly		26
Alismae rhizoma	<i>s.c.</i> (water ex.)	Mouse	Not	Unknown	25
	<i>p.o.</i> (water ex.)	Mouse	Not		25
	<i>i.p.</i> (alcohol ex.)	Mouse	Increased slightly		26
	<i>i.v.</i> (water ex.)	Rabbit	Increased		27

mouse의 皮下注射나 經口投與로서는 尿量變化에 何等の 影響이 없는데²⁵⁾ 反하여, alcohol extract를 mouse의 腹腔內에 投與하면 微弱하나마 尿量增加現象이 있었다는 報告가 있다.²⁶⁾ 茯苓의 境遇, water extract를 mouse의 皮下注射²⁵⁾時와 rabbit의 靜脈投與²⁸⁾에서 약간의 尿量增加를 보였으나 water extract나 alcohol extract는 mouse에 對하여 經口投與²⁵⁾나 腹腔內投與時²⁶⁾에 아무런 影響이 없었다. 澤瀉의 境遇, alcohol extract를 mouse의 腹腔內投與²⁶⁾와 water extract를 rabbit의 靜脈投與²⁷⁾에서 尿量이 增加하나 water extract를 mouse의 皮下 및 經口投與에서는 尿量變化가 없다.²⁵⁾ 또한 猪苓은 water extract를 rabbit의 靜脈投與時에 限하여 尿量이 增加²⁸⁾하나 alcohol extract를 mouse의 腹腔內, water extract를 mouse의 皮下나 經口投與에 아무런 影響이 없다.^{25, 26)}

그러나 Na^+ 이나 K^+ 의 排泄關係나 腎血流의 變化등 그 作用機轉에 關하여서는 全然 論據 된바 없다.

위의 같은 研究動向을 綜合하면 Table II와 같다.

尿의 形成過程²⁹⁻³⁵⁾

生體는 알맞는 外的 및 內的環境下에서 만이 健全한 生命을 維持할수 있다. Claude Bernard(1878)는 內的環境의 重要性을 역설한 바 있거니와 腎臟은 生體의 內的環境의 恒定性을 維持하는데 重要한 役割을 한다. Bellini(1662)의 腎臟의 細尿管 構造報告와 Malpighi(1666)의 Malpighi小體의 發見以來 Bowman(1842)는 Bowman氏 주머니 絲絨體, 輸入管, 輸出管과 기저막의 報告에 이어서 尿成分物質은 腎細尿管에서 分泌하고 絲絨體에서는 물을 分泌하여 尿가 形成된다고 하였다. 以後 Ludwig(1844)는 絲絨體에서 血壓에 依하여 血漿의 蛋白質 超濾過液(protein ultrafiltrate of the plasma)이 形成되고 이 濾過液이 細尿管을 通過하는 동안 水分이 腎細尿管 周圍의 colloidal osmotic pressure(膠質浸透壓)에 依하여 再吸收된다고 主張하여 腎細尿管에서의 分泌過程을 否認하였다. 또한 Heidenhain(1874)의 Bowman氏의 說의 修正, 即 絲絨體에서는 水分과 鹽을 分泌하고 細尿管에서는 鹽, 物質代謝의 老廢物 및 異物등을 分泌하여 尿가 形成된다는 主張과 Cushny(1917)의 絲絨體에서의 蛋白質超濾過液 形成 및 一定한 成分의 溶液이 細尿管에서 再吸收된다는 說등, 尿形成에 關한 學說은 多樣하였으며 定立되지를 못하였으나 Richard(1920)의 微細穿刺法(micropuncture technique)의 利用으로 絲絨體에서의 濾過過程이 尿形成의 첫 過程임을 明白히 하였고 Marshall 및 Vickers(1924)는 phenol red를 利用한 實驗을 通하여 細尿管에서의 分泌過程이 있음을 明白히 하였다. Walker(1937)는 micropuncture technique를 利用하여 glucose는 近位細尿管에서 Na^+ , Cl^- 및 HCO_3^- 등의 電解質과 물은 近位 및 遠位細尿管에서 再吸收됨을 報告하였다. 이와같은 여러 學者들의 研究를 通하여 尿形成過程은 1) 絲絨體濾過(glomerular filtration), 2) 細尿管再吸收(tubular reabsorption), 3) 細尿管分泌(tubular

secretion) 등의 三過程이 關與하고 있음이 明白하여 졌다.

絲毳體濾過——絲毳體에서의 濾過過程은 物理的인 힘에 依하여 이루어지며 그 原動力은 血壓이다. 卽 絲毳體濾過는 腎動脈血壓이 血漿의 浸透壓과 Bowman氏 주머니 內壓의 總和보다 클때 일어나며 公式로 表示하면 $pb - (p_o + p_c) = pf$ (pb =絲毳體毛細血管壓, p_o =血漿의 浸透壓, p_c =Bowman氏 주머니內的 壓力, pf =有效濾過壓)이다. 絲毳體毛細血管의 壓力은 平均動脈血壓의 約 70%에 該當하는 70mmHg이다(개, 65%, Winston). 그런데 血漿蛋白으로 膠質浸透壓이 約 30mmHg이고 Bowman氏 주머니內的 壓力이 大略 15mmHg이다. 따라서 $70 - (30 + 15) = 25$ mmHg가 純濾過壓(net filtration pressure)이다.

細尿管의 再吸收——絲毳體에서 每日 濾過되는 水分 및 電解質은 莫大한 量임을 알 수 있다. 成人(體重 70kg)의 總體液이 約 40 l인데 1日 絲毳體濾過量은 約 180 l이니 總體液의 4.5 배나 濾過되는 셈이고 體內 NaCl總含量이 約 65g인데 比하여 20배나 되는 1200g이 絲毳體에서 濾過된다. 그러나 尿中에 排泄되는 NaCl量은 1%未滿이고 99%가 腎細尿管에서 再吸收된다. 이와같이 細尿管은 必要한 物質에 對하여 選擇的으로 再吸收하며 內的環境을 一定하게 維持한다. 腎細尿管에 있어서의 物質의 再吸收過程은 大別하여 能動的再吸收(active reabsorption)와 受動的再吸收(passive reabsorption)가 있다. 能動輸送에는 ① 單位時間內에 輸送되는 量이 限定되어 있는 境遇, 卽 最大能力(T_m =transport maximum)을 보이는 T_m -limited active transport와 ② 濾液이 細尿管細胞와 接觸하는 時間동안에 細胞壁을 두고 形成할 수 있는 匇配에 依하여 左右되는 機轉, 卽 gradient-time limited active transport가 있다. 前者는 glucose, phosphate, sulfate, amino acid, malate, lactate, vitamin C 등이 屬하며, 後者는 Na^+ 가 屬한다. 受動輸送의 例로는 水分은 全 nephron을 通하여 主로 Na^+ 再吸收에 依하여 생긴 osmotic gradient를 따라 再吸收되고 Cl^- 은 亦是 Na^+ 의 再吸收로 因하여 생긴 電位差의 匇配에 따라 擴散되며 urea는 水分의 再吸收로 因하여 생긴 濃度匇配에 따라 내려가는 受動輸送에 있어서도 單純한 擴散으로써 說明할 수 없는 境遇가 있고 그 數가 制限된 어느 特殊한 structure 또는 site에 依하여 “mediate” 또는 “facilitate” 되므로 facilitated diffusion³⁶⁾ 이란 機轉에 依하여 物質이 passive하게 downhill로 輸送되긴 하지만 그 mediating structure가 限定되어 있으므로 高濃度에 이르면 輸送이 制限된다.

細尿管分泌——細尿管分泌는 物質이 間質側에서 細胞管內로 移動하는 過程을 말하며 絲毳體가 없는 魚類(aglomerular fish)에서는 이 細尿管分泌만으로 物質移動이 일어나 內的環境을 維持한다. 細尿管分泌過程에도 受動的過程과 能動的過程이 있고 能動的過程에는 T_m -limited transport過程과 gradient-time limited transport過程의 두 種類가 있다. T_m -limited transport에는 PAH(*p*-amino hippuric acid), diodrast, phenol red, creatinine, penicillin, thiamine, histamine, tolazoline, hexamethonium, tetraethyl ammonium, guanidine 등이 있고 gradient-time limited transport過程에 依하여 分泌되는 電解質으로써는 H^+ 과 K^+ 가 있다.

遠位細尿管 및 集合管에서의 H^+ 분비는 $Na-H$ 交換 pump에 의하여 H^+ 및 K^+ 의 分泌過程에서 相競的抑制에 依한다. 따라서 血漿의 pH가 減少하면 H^+ 가, pH가 增加하면 K^+ 이 先的으로 分泌되며 또한 遠位細尿管에 到達하는 $NaCl$ 量에 따라서 K^+ 의 分泌量은 左右된다. 即 $NaCl$ 의 缺乏時는 遠位細尿管에 到達하는 $NaCl$ 量이 極히 적으므로 K^+ 의 分泌量도 減少한다. 特히 $NaCl$ 缺乏時는 adrenal cortex에서 aldosterone의 分泌를 亢進하여 Na^+-K^+ 交換過程을 亢進시켜 Na^+ 再吸收, K^+ 의 分泌를 促進시켜서 尿中 Na^+ 量의 減少와 K^+ 量의 增加를 보인다.

수동적인 세뇨관 分泌過程에 의하여 分泌되는 物質은 quinine, procaine, NH_3 , salicylic acid, phenobarbital 등이 있다.

尿의 濃縮 및 稀釋——糸絨體는 被動的으로 濾過단을 일으키고 細尿管 機能에 依하여 水分 및 電解質의 移動을 일으켜 細胞外 體液을 調節한다. 腎臟에서는 120ml/min의 速度로 糸絨體에서 濾過되어 80~85%가 近位細尿管에서 再吸收되고 나머지 15~20%가 Henle's loop의 下行脚으로 내려가는데 이 溶液의 滲透壓은 300m Osm/l이다. Henle's loop는 U字形으로써 上行脚은 물을 通過하지 않고 Na^+ pump에 依하여 Na^+ 가 間質液으로 移動하므로 間質液의 滲透壓이 높아지며 물, Na^+ 및 尿素등이 自由롭게 通過할수 있는 下行脚에서는 水分이 擴散되어 나오거나 Na^+ 가 擴散되어 들어가서 周圍組織과 滲透壓이 같게 된다. Henle's loop의 下行脚이 下行함에 따라서 그 周圍組織은 더욱 高張性이 되므로 管内液도 高張性으로 되어 Henle's loop의 만곡部에서 그 滲透壓은 最高에 達한다. 따라서 腎臟髓質의 滲透壓은 Henle's loop의 길이에 比例하고 上行脚의 Na -pump에 依하여 再吸收된 $NaCl$ 量에 比例한다. 또한 Henle's loop 上行脚의 Na -pump의 작은 單一效果(single effect)가 U字形의 Henle's loop에 依하여 增幅되므로 이를 counter current multiplier system(逆流 或은 對向流增幅系)라고 한다. 그러나 이와같은 對向流增幅系에 依하여 腎臟髓質의 삼투압이 無限定하게 增加하지는 않는다. 即 사람은 例를들면 腎臟髓質의 滲透質濃도가 1200m Osm/l 以上으로는 增加할수 없는데 이는 Henle's loop와 같이 U字形으로 腎臟髓質은 灌流하는 直動脈(vasa recta)가 있어서 對向流增幅系와는 反對로 滲透質을 씻어내기 때문에 滲透質濃도를 減少시키는 役割을 하나 그 血流量은 全腎臟血流量의 1~2%에 不過하므로 그와 같은 減少效果를 最少限으로 줄이게 되어있다.

滲透壓이 300m Osm/l인 糸絨體濾過液이 Henle's loop의 下行脚을 지나는 동안 腎臟髓質의 間質液과 같은 高張性이 된다음 다시 上行脚을 지나면서 Na^+ 가 間質液으로 吸收된後 다시 低張液으로 되어 遠位細尿管으로 들어가게 되고 遠位세뇨관과 集合管을 通過하는 동안 視床上核에서 生産되며 視床上核—腦下垂體路를 通하여 腦下垂體後葉에서 分泌되는 ADH에 依하여 물의 透透性이 增加되어 周圍組織과 滲透性平衡(osmotic equilibrium)을 이루게 된다. 따라서 乳頭部의 滲透壓과 같은 高張性尿가 되어 排泄된다. 또한 電解質代謝에 關與

한 代表的인 hormone인 aldosterone의 役割도 看過할수 없다. 이 aldosterone의 分泌는 血漿內의 K^+/Na^+ 比率 및 血液量의 變化에 依하여 影響을 받게 된다. 即 K^+/Na^+ 比率이 커지면 aldosterone의 分泌가 增加되어 遠位細尿管 및 集合管에서 Na^+ 再吸收가 增加되고 Na^+-K^+ 交換pump作用으로 K^+ 尿中 배설량이 增加하게 되며 K^+/Na^+ 은 정상으로 回復된다. 이와같이 aldosterone이 Na^+ 再吸收를 일으키면 水分은 수동적으로 再吸收되어서 血漿量을 增加시킨다. 이와 反對로 血液量의 增加는 aldosterone分泌를 減少시키고 血液量의 減少는 aldosterone分泌를 促進하게 되며 結果적으로 Na^+ 尿中排泄은 一定한 血漿量維持에 重要な 役割을 한다. 또한 最近^{37,38)}에는 aldosterone이 遠位細尿管 및 集合管뿐만 아니라 近位部에서도 作用한다는 說이 있다.

方 法²⁹⁻³⁵⁾

腎臟의 血漿除去率의 概念——Renal clearance(腎臟의 血漿除去率)란 말은 1928年 Van Slyke等에 依하여 처음 使用된 말로써 血漿으로 부터 여러가지 物質을 除去하는 腎臟의 能力을 表示하는 것으로 血液의 血球는 腎臟에서 除去되지 않으므로 血漿除去率(plasma clearance)란 말로 表現한다. Clearance란 單位時間(1 min)에 尿에 排泄되는 어떤 物質의 量을 供給하기 爲하여 所要되는 假想的인 血漿容積(ml), 即 1分동안에 尿中에 排泄되는 어떤 物質量이 몇 ml의 血漿으로 除去되어 나오는가를 말하는 假想的인 表現이다.

1921年 Van Slyke는 尿量이 2ml/min 以下인 境遇에는 排泄되는量($U \cdot V$)은 尿中濃度の 自乘根(\sqrt{U})에 比例하고 尿量이 2ml/min 以上인 境遇는 血中濃도에 比例함을 指摘하였다. 即 $U \cdot V = K \sqrt{U}$ ($V < 2\text{ml/min}$) $U \cdot V = KP$ ($V > 2\text{ml/min}$)로 表示하였고 1928년 다시 Van Slyke는 上式의 K 를 plasma clearance라고 命名하였다.

따라서 X 物質의 除去率은 $C_x = \frac{U_x V}{P_x}$ 와 같이 表示된다. (U_x ; X 의 尿中濃度, P_x ; X 의 血漿濃度, V ; 尿量(ml/min), C_x ; X 의 除去率(ml/min).

糸毬體濾過率의 測定——腎臟의 糸毬體는 血漿을 濾過하고 細尿管에서는 再吸收 및 分泌를 일으킨다. 어떤 特殊한 物質이 ① 糸毬體에서 自由롭게 濾過는 되나 濾過되지 않는 蛋白質(unfiltrable protein)과는 結合하지 않고 分解되지 않으며, ② 細尿管에서 再吸收나 分泌되지 않고 合成되지 않을뿐 아니라, ③ 生體에 害롭지 않으며, ④ 血漿 및 尿에서 化學的定량이 容易하다면 그 物質의 除去率은 糸毬體濾過率(glomerular filtration rate=GFR)과 同一 할 것이므로 GFR의 測定이 可能하게 된다. Smith는 이와같은 性質을 가진 多糖類인 inulin을 發見하므로써 GFR를 測定하는데 成功하여 renal clearance에 貢獻하였다. 따라서 그때까지 定性的인 腎臟生理學에서 定量的인 近代腎臟生理學으로 劃期的인 發展을 하게 되었다. 即 $C_{IN} = \frac{U_{IN} V}{P_{IN}} = \text{GFR}$ 이다.

한편 動物의 實驗에서는 化學的인 定量이 아주 簡便하고 正確한 creatinine이 inulin과 같은 目的으로 應用되고 있다. Creatinine의 腎細尿管에 있어서의 代謝는 動物의 種에 따라 다르다. 即 개와 토끼에 있어서는 再吸收나 分泌가 되지 않기 때문에 그 clearance値는 GFR를 나타낸다. 그러나 사람과 닭에 있어서는 細尿管에서 分泌가 되기 때문에 GFR測定에 適合하지 않다.

나아가서 어떤 物質 X의 clearance(C_x)가 C_{in} 보다 적다면 X란 物質은 糸毬體에서 濾過된後 renal tubule을 通過하는 동안 再吸收됨을 뜻하게 되고, 反對로 C_x 가 C_{in} 보다 크다면 物質은 糸毬體에서 濾過될뿐 아니라 renal tubule에서 分泌됨을 意味한다.

腎臟 血漿流量 測定——腎臟은 體重의 0.42%밖에 되지 않는 臟器이나 腎臟을 通過하는 血流量은 心臟搏出量의 約 25%나 되며 腎臟을 通過하는 血壓의 變化가 크지 않을때에는 自體內的 調節機能이 있기때문에 크게 影響을 받지 않는다.

어떤 物質이 腎臟을 한번 循環함에 따라서 糸毬體 및 細尿管에서 完全히 血液으로부터 除去되어 그 物質의 靜脈內的 濃度가 0이 된다면 그런 物質을 使用하여 腎臟血漿流量 (renal plasma flow=RPF)을 測定할 수가 있다. 이와같은 物質의 代表的인 例가 *p*-amino-hippuric acid(PAH)와 diodrast로써 血漿內 이들의 濃度가 6mg%以下인 境遇에만 適用할 수 있다. 即 $C_{PAH} = \frac{U_{PAH}V}{P_{PAH}} = RPF$ 이다. 그러나 PAH는 腎臟灌流 도중에 除去되는 크기는 90%이고 10%는 그대로 靜脈血로 나간다. 따라서 PAH clearance로 測定한 값은 實際값보다 10%程度가 적다.

한편 PAH의 clearance를 測定하여 그 extraction ratio로 나뉘서 總腎血漿流(total renal plasma flow=TRPF)을 評價하는데 利用되고 있으나 1958年 Reubi³⁹⁾는 이로써 TRPF뿐 아니라 腎內的 血流分布까지도 짐작할수 있다고 主張하였다. 그의 假說에 依하면 腎內的 血流은 proximal convolution을 灌流하는 皮質血流(cortical flow)와 Henle's loop와 集合管을 灌流하는 髓質血流(medullary flow)로 나뉘지는데 前者에서는 PAH가 100%排泄되나 後者에서는 全然 排泄되지 않으며 不完全한 extraction ratio는 이 두 血流의 混合으로 因한다고 하며 正常人에서 E_{PAH} 가 0.91이므로 91%가 皮質血流이고 9%가 髓質血流이라고 하였다. 이와같은 提案은 너무 單純化한것이며 實際로는 더 複雜하며 많은 誤差가 들어있다는 反論도 있으나⁴⁰⁾ Pilkington等⁴¹⁾은 Reubi³⁹⁾의 見解를 支持하는 여러가지 證據를 提示하였다. 따라서 髓質 및 乳頭部를 灌流하는 直血管이 對向流增幅系를 이루고 髓質의 高張性을 維持하는데 重要한 役割을 함이 알려져 있으므로^{42,43)} 이 髓質血流에 對한 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하는데 利用된다. 나아가 Pilkington方法⁴¹⁾을 紹介하던

$$TRBF = \frac{U_{PAH} - V_{PAH}}{A_{PAH} - V_{PAH}} \times V, \quad TRPF = TRBF \times (1 - Hct), \quad MPF = TRPF - C_{PAH}$$

여기에서 TRBF=total renal blood flow(總腎血流), TRPF=total renal plasma flow(總腎血漿流), MPF=medullary plasma flow(腎髓質血漿流), U_{PAH} , A_{PAH} , V_{PAH} 는 各各 尿中, 動脈血內, 靜脈血內의 PAH의 濃度, V는 尿量, Hct는 Hematocrit, C_{PAH} 는 PAH의 clearance를 表示한다.

滲透質除去率의 測定——尿中에 排泄되는 滲透質物質(osmotic substance)의 除去率을 滲透質除去率(osmolar clearance)이라하며 C_{osm} 로 表示하는 $C_{osm} = \frac{U_{osm}V}{P_{osm}}$ 이다.

萬一, 尿 滲透質濃度가 $300m_{osm}/l$ 라 하면 式에서 $C_{osm} = \frac{300 \times V}{300} = V$ 인데, 이것은 糸體에서 濾過된 液體가 吸收될때 等張性液으로 再吸收된 量은 $C_{IN} - V$ 이다.

한편 高張性尿(hypertonic urine)을 排泄하였을때는 細尿管에서 低張性液이 吸收되었음을 意味하는데 이때 尿量 및 尿滲透壓을 各各 V 및 U_{osm} 이라고 하고 이 尿에다 蒸瀝水 V_2ml 를 加하여 尿가 等張性尿(isotonic urine)로 되었다면 吸收全量($C_{IN} - V$)中에서 V_2 는 純粹한 물로 吸收되고 나머지 V_1 은 等張液으로 吸收된 것이다. 따라서 濾過된 水分量 $C_{IN} = V + V_1 + V_2$ 이고 濾過된 滲透質量 $C_{IN} \cdot P_{osm} = VU_{osm} + V_1P_{osm} + V_2 \times O$, 兩便을 P_{osm} 로 除하면 $C_{IN} = C_{osm} + V_1$ 이다.

이 式에다 $C_{IN} = V + V_1 + V_2$ 을 代入하면 $C_{osm} = V + V_2$, 即 $C_{osm} - V = V_2$ 인데 V_2 란 前述한 바와 같이 細尿管에서 滲透質을 同伴하지 않고 純粹한 물로 再吸收된 量이며 이를 negative free water clearance라 부르고 $T^{C_{H_2O}}$ 로 表示한다. 다시 말하면 osmolar clearance (ml/min)에서 單位時間에 排出된 尿量(ml/min)을 減한 것이 $T^{C_{H_2O}}$ 이다.

이와는 反對로 低張性尿(hypotonic urine)을 排泄했다는것은 腎細尿管에서 高張性尿를 再吸收하였음을 意味하는데 이때 이 低張性尿에서 V_2ml 의 물만을 減하면 等張性이 되었다고 하며 이 V_2 를 positive free water clearance (C_{H_2O})라고 하고 $V - C_{osm} = V_2 = C_{H_2O}$ 로 表示한다. 即 單位時間에 排出한 尿量($V ml/min$)에서 osmolar clearance(C_{osm})를 減한 數值가 바로 positive free water clearance이다. 勿論 單位는 $T^{C_{H_2O}}$ 나 C_{H_2O} 다같이 ml/min로 表示된다. 腎細尿管에 있어서 物質의 移動部位를 微少穿刺法으로 Richard등이 採集分析하여 nephron의 部位別 成分濃度の 變化를 알고 nephron 活動의 淸明에 劃期的인 活動을 하였으나 그 手法이 大端히 힘든 것이었다. 따라서 1958年 Malvin等⁴⁴⁾은 流通停止法(stop-flow technique)으로 細尿管에서의 物質移動을 究明하는데 應用되었고 現在에도 頗用되고 있는 優秀한 方法이다. 그러나 1959年 Heineman등과⁴⁵⁾ 1965年 Suki等⁴⁶⁾은 C_{osm} 와 $T^{C_{H_2O}}$, C_{H_2O} 를 測定하여 細尿管에서 利尿劑의 作用部位를 確認하는데 適用할수 있음을 報告한바 있어 많은 觀心을 불러 이르고 있다. 即 近位部에서 電解質 再吸收抑制가 일어난다면 C_{osm} 은 勿論 C_{H_2O} 와 $T^{C_{H_2O}}$ 가 增加되고 Henle's loop의 上行脚에서의 電解質 再吸收抑制는 C_{osm} 의

増大와 C_{H_2O} 와 $T_{C_{H_2O}}$ 의 減少를 가져오며 遠位部에서 電解質 再吸收抑制는 $T_{C_{H_2O}}$ 에는 影響이 없으나 C_{osm} 의 若干의 増加와 C_{H_2O} 의 減少를 招來한다는 것이다. 또한 Cafruny^{47,48}等은 逆注入法(retrograde intraluminal injection)으로 作用部位를 查明할수 있다고 報告한바 있으나 많이 利用되지는 않고 있다.

電解質의 濾過量. 排泄量. 再吸收量測定——大部分의 電解質은 糸毬體에서 濾過된 後 renal tubule을 通過하는동안 相當量이 再吸收된다. K^+ 은 遠位部位에 Na^+-K^+ 交換 pump가 있기 때문에 近位部에서 再吸收된것의 一部가 이 pump를 通하여 分泌되어 지기도 한다. 그러나 renal tubule의 部位에 關係없이 全體적으로 濾過는 再吸收되는것은 事實이다. 例를들어 糸毬體에서 濾過될뿐 아니라 細尿管에서 再吸收되는 物質 Y의 除去率을 보면 尿로 排泄된 量[$U_Y V$: U_Y 는 尿中농도, V 는 尿量 (ml/min)]은 濾過된 量($C_{IN} P_Y$: P_Y 는 plasma中의 농도)과 再吸收된 量(T_Y)의 差일것이므로 $U_Y V = P_Y C_{IN} - T_Y$ 이다.

$$\text{따라서 } P_Y C_{IN} = U_Y V + T_Y \text{이며 } C_{IN} = \frac{T_Y}{P_Y} + \frac{U_Y V}{P_Y}$$

$$\text{여기서 } \frac{U_Y V}{P_Y} = C_Y \text{이므로 } C_{IN} = \frac{T_Y}{P_Y} + C_Y \text{이다.}$$

따라서 再吸收되는 物質의 除去率은 inulin의 除去率보다 적다.

또한 inulin과 Y物質의 除去率으로써 그 物質이 몇%가 再吸收되었는가도 알수 있다. 即

$$\frac{C_Y}{C_{IN}} = \frac{\frac{U_Y V}{P_Y}}{C_{IN}} = \frac{U_Y V}{C_{IN} P_Y}$$

에서 $U_Y V$ 는 排泄된 量이며 $C_{IN} P_Y$ 는 여과된 양이므로 $\frac{C_Y}{C_{IN}} = \frac{\text{排泄된 量}}{\text{濾過된 量}}$ 이다. 따라서 $(1 - \frac{C_Y}{C_{IN}}) \times 100$ 에서 濾過된 量의 몇%가 再吸收되었는가를 알 수 있다.

結果 및 考察

實驗에 使用한 生藥 4種은 常法에 따라 恒水槽에서 蒸溜水 또는 methanol이나 ethanol을 利用하여 3回程度 抽出 濾過, 濃縮 後 다시 溶媒를 加하여 不溶分을 除去한 後 再濃縮하였다. 이때 얻어지는 extract量은 Table III과 같다. Extract는 澤瀉의 water ext가 25%로 가장 많고 蒼朮, 豬苓, 茯苓의 順이었다.

Table III—Four oriental drugs investigated on the renal function of dog.

Original Plant	Fraction	Amounts of reextracted extract (%)
<i>Atractylis ovata</i> THUMBERG	Water soluble part from alcohol extract	17.0
<i>Pachyma hoelen</i> RUMPHIUS	Methanol extract	1.3
	Water extract	1.5
<i>Alisma orientale</i> JUZEPEZUK	Water extract	25.0
<i>Polyporus umbellatus</i> FRIES	Water extract	2.7

개의 腎臟에 對한 實驗結果를 比較檢討한 結果, 茯苓⁵⁰⁾, 猪苓⁵²⁾, 澤瀉⁵¹⁾는 利尿의 作用하였으나 蒼朮⁴⁸⁾은 抗利尿의 이었다. 利尿作用을 나타내는 3種中에서는 茯苓의 alcohol

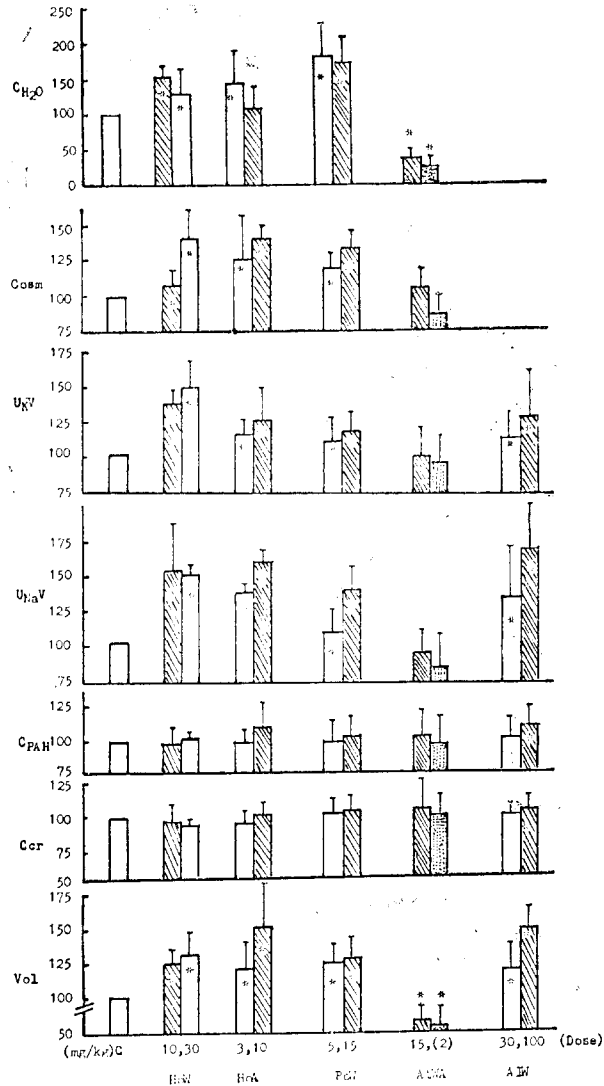


Fig. 1—Comparison of changes in various parameters of renal function of dog by four oriental drugs.

Mean values from identical experiments with standard error are given. Control values are calculated at 100 and percent changes after extract are depicted. Shaded columns represent the changes of renal function intravenous injection of extract obtained from usual dose of crude drug, striped columns represent the changes of renal function after intracarotid injection of extract. HoW; Hoelen water extract, HoA; Hoelen alcohol extract, PoW=Polyporus water extract, AtWA; water soluble part from Atractylis alcohol extract, AlW; Alisma water extract, Vol; urine flow, C_{cr}; glomerular filtration rate, C_{PAH}; renal plasma flow, U_{NaV}, U_{KV}; amounts of excreted sodium and potassium in urine, C_{H₂O}, C_{osm}; free water and osmolar clearances, C; control values. *significant.

extract가 가 強力하였다. 이것은 茯苓의 water extract에 比較하여도 그 作用은 越等하였다.

Fig. 1은 4種의 生藥의 extract를 개의 靜脈에 投與하였을 때의 腎臟의 變化를 相互比較하기 爲하여 對照值에 對한 百分率로 表示하였다. 여기에서 斜線의 圓柱는 各己 常用量으로부터 얻어진 extract를 體重 14.0kg의 개를 中心으로 換算하여 投與하였을 때 나타나는 結果에 對한 百分率이고 點綴된 圓柱는 內頸動脈에 投與한 結果이다.

먼저 茯苓을 보면 water extract나 alcohol extract 다같이 10mg/kg는 常用量에서 얻어진 extract를 kg當으로 大略 換算한 것이다. 이때 尿量의 增加率은 water extract에서 25% 增加한데 比하여 alcohol extract에서는 51%가 增加하였고 澤瀉의 常用量에서는 48%, 猪苓은 29%가 增加하여 常用量으로 본 利尿作用은 그 強度가 茯苓의 alcohol extract(HoA), 澤瀉의 water extract(AIW), 猪苓의 water extract(PoW), 茯苓의 water extract(HoW) 順임을 알수 있었다. 본Fig.1에는 나타나 있지 않으나 猪苓의 境遇, 第一回投與에서는 利尿作用이 나타나나 連續인 第2回 投與에서는 그 作用이 뚜렷치 않았음을 觀察하였다. 蒼朮 alcohol extract中 水溶性部分은 對照值 100에 對하여 57로서 43%의 減尿現象이 觀察되었으며 또한 內頸動脈에 投與한 2mg/kg에서도 靜脈內에 常用量(15mg/kg)을 投與했을 때 보다 뚜렷한 抗利尿作用이 나타났다.⁴⁹⁾ 나아가 利尿 및 抗利尿作用에 對한 機轉을 究明하고자 腎臟內의 變化를 觀察하였던바 糸毬體濾過率(Ccr)과 腎血流(CPAH)의 增加는 澤瀉의 100mg/kg에서만 觀察되었고⁵¹⁾ 茯苓의 water 및 alcohol extract, 澤瀉의 30mg/kg와 猪苓에서는 Ccr와 CPAH의 變化없이 電解質의 排泄量($U_{Na}V$, $U_{K}V$)이 尿量의 增加에 따라 意義있는 增加現象을 나타내고있어 腎細尿管에서의 作用임을 알수 있으며 더욱이 CH_2O 와 C_{osm} 가 다같이 增加하여 近位細尿管에서 作用하는것으로 推測할수 있었다. 蒼朮의 境遇, 尿量의 減少와 함께 CH_2O 가 減少하여 ADH와 關聯성이 있는 減尿現象으로 思料되며 內頸動脈에 投與했을 때 靜脈內 投與時에는 아무런 反應도 나타나지 않는 2mg/kg에서의 뚜렷한 減尿作用과 CH_2O 의 減少는 뇌하수체를 통한 ADH와의 關聯성을 더욱 뒷바침하였다. 따라서 利尿作用의 作用機轉은 茯苓과 猪苓은 近位部에서 電解質 再吸收抑制에 依하여, 澤瀉는 hemodynamic state(Ccr, CPAH)의 變化와 腎細尿管에서의 電解質 再吸收抑制에 依한 作用을 兼有하고 있는것으로 生覺할수 있다. 蒼朮의 抗利尿作用은 ADH의 作用強化와 分泌增加로 보아지는 것이다.

이와같은 作用이 腎臟에 對한 直接的인것인지 內因性物質을 통한 二次的인것인가를 檢討하기 爲하여 一側의 腎動脈에 直接投與한 結果는 Fig. 2와 같다.⁴⁹⁻⁵²⁾

萬一 그作用이 腎臟에 對한 直接的인것이라면 注入側에 可能한 作用이 나타나거나 兩側에 나타난다 하여도 兩側腎사이에 統計學的으로 意義있는 差異가 있을것으로 思料된다. 그러나 4種 生藥 extract를 投與한 實驗에 있어서는 그와같은 現象을 나타난것은 한例도 없었다. 따라서 4種의 extract의 作用은 腎臟에 直接的인 作用이 아니라 內因性物質을 통한 作

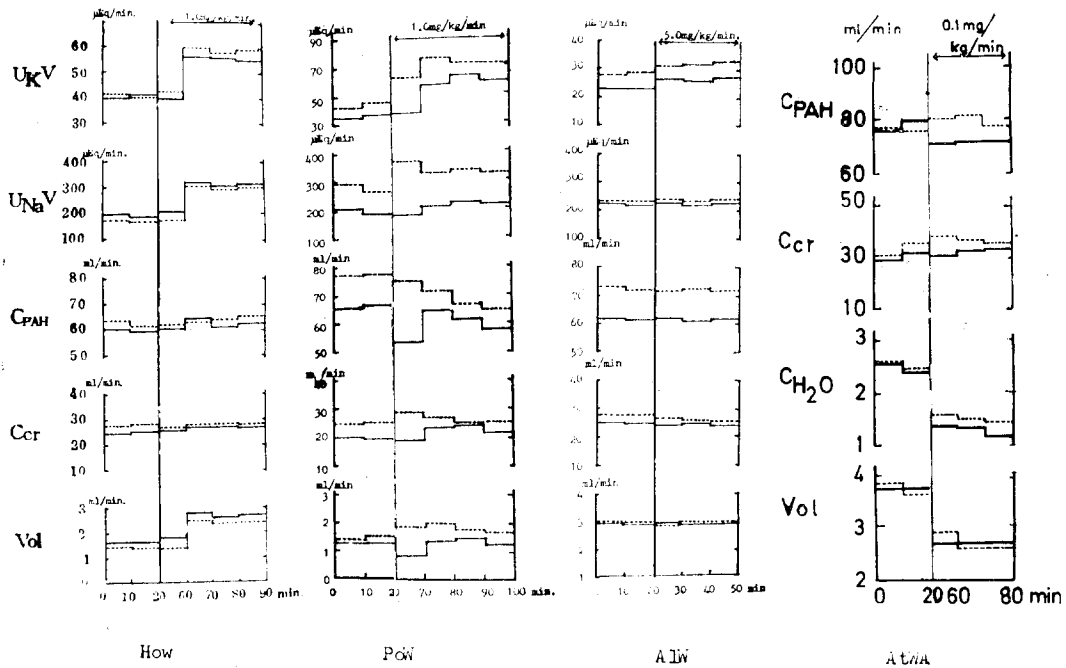


Fig. 2-Influence of four oriental drugs infused into a renal artery on various parameters of renal function in the dog. Solid lines represent the infused kidney, broken lines the control side. Abbreviations as shown in Fig. 1.

用으로 推測되었다. 具體的으로 茯苓의 water extract는 一側에만 投與하였음에도 不拘하고 兩側 똑같이 利尿作用이 나타났고 이때의 腎內的 變化 亦是 靜脈에 投與하였을 境遇와 같이 電解質 排泄量만이 增加하였다. 澤瀉의 境遇는 腎動脈投與實驗에서는 아무런 作用이 나타나지 않았다. 이는 extract의 排泄速度가 迅速하여 利尿作用을 나타낼수 있는 物質을 遊離시키는 臟器에 extract의 濃度가 有效値에 미치지 못하기 때문인 것으로 보아진다. 猪苓은 注入側에 오히려 尿量減少와 GFR 및 RPF의 減少現象이 나타났고 對照側의 尿량이 少量이나마 增加하였으나 電解質排泄量은 兩側에 다같이 增大하였다. 따라서 猪苓은 內因性 物質을 통한 電解質 再吸收抑制에 따른 利尿作用과 直接的인 腎血流的 減少作用을 가지고 있는것으로 보며 蒼朮은 兩側에 다같이 尿量과 CH_2O 가 減少하여 蒼朮이 ADH樣作用을 하는것이 아니라 腦下垂體後葉에서의 ADH分泌를 增加시키는 結果로 推測되었다.

文 獻

1. A. Vogel, *Am. Heart J.*, 39, 881 (1950).
2. 赤松金芳, 和漢藥, 醫齒藥出版株式會社, 東京, 1974.
3. 李時珍, 本草綱目, 高文社, 서울, 1973.
4. 趙學敏, 本草綱目拾遺, 1765.

5. 吳其濬, 植物名實圖考, 1848.
6. 丹波康賴, 醫心方, 982.
7. 平野必大, 本朝食鑑, 1695.
8. 香川修德, 一本堂藥選, 1729.
9. 吉益東洞, 藥徵, 1771.
10. 小野蘭山, 本草綱目啓蒙, 1802.
11. 宇田川榛齊, 遠西醫方名物考, 1822.
12. 宇田川榛齊, 榕庵, 重訂增補和蘭藥鏡, 1830.
13. 淺田宗伯, 古方藥議, 1863.
14. 富士川游, 西洋民間藥, 1921.
15. 日野五七郎, 一色直太郎, 和漢藥物, 1925.
16. 刈未達夫, 木村雄四郎, 和漢藥用植物, 1959.
17. 岡西爲人, 滿洲漢藥, 1937.
18. 中尾萬三, 朝鮮漢藥調查(上海自然科學研究所彙報), 1933.
19. 清水藤太郎, 國醫藥物學研究, 1941.
20. 本田正次, 向坂道治, 大綱日本植物分類學, 1944.
21. 申佑求, 申氏本草學, 壽文社, 서울, 1973.
22. 李泰浩, 新訂大方藥合編, 杏林書院, 서울, 1971.
23. 許浚, 國譯增補東醫寶鑑, 南山堂, 서울, 1973.
24. 大塚敬節, 矢數道明, 清水藤太郎, 漢房診療醫典, 高文社(譯), 서울, 1969.
25. 鶴見介登, 瀧 公一, 市岡 弘, 江崎俊治, 酒井三郎, 澤崎茂, 岐阜醫科大學紀要, 11, 129 (1963).
26. *Ibid*, 11, 138 (1963).
27. 簡東 緒, 岐阜醫科大學紀要, 5, 485 (1957).
28. 山口一香, 朝鮮醫學會雜誌, 86, 173 (1928).
29. H.W. Smith, *Principles of Renal Physiology*, Oxford University Press, New York, 1956
30. R.F. Pitts, *Physiology of the Kidney and Body Fluids*, Year Book Medical Publishers, 2nd ed., Chicago, 1968.
31. H.W. Smith, *The Kidney*, Oxford University Press, New York, 1951.
32. B.A. Houssay, *Human Physiology*, McGraw-Hill Book Company, New York, 1955.
33. A.C. Guyton, *Textbook of Medical Physiology*, W.B. Saunders Company, Philadelphia and London, 1964.
34. 李炳熙, 洪錫基, 生理學, 博愛出版社, 서울, 1968, p-116.
35. L.S. Goodman and A. Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 4th ed., MacMillan Company, New York, 1970.
36. H.N. Christensen, *Biological Transport*, Benzamin, New York, 1962.
37. K. Hierholzer, M. Wiederholt, H. Holzgreve, G. Giebisch, R.M. Klose and E.E. Windhoger, *Arch. ges. Physiol.*, 285, 193(1965).
38. K. Hierholzer, M. Wiederholt and H. Stalte, *Arch. ges. Physiol.*, 291, 43(1966).
39. F. Reubi, *Helv. Med. Acta.*, 25, 516(1958).
40. K. Thureau, *Am. J. Med.*, 36, 698(1964).
41. L.A. Pilkington, R. Binder, J.C.M. de Haas and R.F. Pitts, *Am. J. Physiol.*, 208, 1107 (1965).
42. H. Wirz, *The Production of Hypertonic Urine by the Mammalian Kidney*, Ciba Symposium on

Kidney, London, J. & A. Churchill Ltd, 1954, p-38.

43. R.F. Pitts, *The Physiological Basis of Diuretic Therapy*, C.C. Thomas, Springfield, Ill., 1959, p-67.
44. R.B. Malvin, L.P. Sullivan and W.S. Wilde, *Am. J. Physiol.*, **194**, 135(1958).
45. H.O. Heinemann, F.E. Dermartini and J.H. Laragh, *Am. J. Med.*, **26**, 853(1959).
46. W. Suki, F.C. Rector, Jr., and D.W. Seldin, *J. Clin. Invest.*, **44**, 1458(1965).
47. K.C. Cho and E.J. Cafruny, *Pharmacologist*, **9**, 208(1967).
48. *Ibid*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **173**, 1(1970).
49. 高錫太, 金聖五, 藥劑學會誌, **3**, 23 (1973).
50. 李敦日, 高錫太, 文永熙, 本誌, **18**, 39 (1974).
51. 高錫太, 本誌, **17**, 260 (1973).
52. 姜馨龍, 高錫太, 藥劑學會誌, **4**, 58 (1974).