

개의 腎臟 機能에 미치는 Bethanidine의 影響

高 錫 太

朝鮮大學校 藥學大學

(Received March 6, 1978)

Suk Tai Ko

College of Pharmacy, Cho^o Sun University, Kwang Joo 500

Influence of Bethanidine on the Renal Function of the Dog

Abstract—Bethanidine, which is known as a sympathetic blocking agent, was injected into the vein of a dog in an attempt to investigate the influence on renal function. Bethanidine resulted in an increased urine flow and glomerular filtration rate, and it produced an increase of urinary sodium and potassium excretion and a decrease of reabsorption rate of sodium and potassium in renal tubules, whereas renal plasma flow showed no significant changes. After pretreatment of phentolamine, a specific alpha adrenergic blocking agent, bethanidine did not significantly increase glomerular filtration rate and diuresis, significantly increased urinary sodium and potassium excretion although the magnitudes were reduced when compared with that of bethanidine alone. In conclusion, bethanidine-induced diuresis appears to be the result of an inhibited tubular reabsorption of electrolytes within the kidney through its sympathetic blockade of renal nerves and of an increased glomerular filtration rate, which was caused by the constriction of vas efferense in the glomeruli.

交感神經 遮斷劑로 소개된 bethanidine은 化學的 構造에서 뿐만아니라 交感神經 遮斷機轉 및 交感神經 模倣性 作用이 guanethidine과 유사함도 알려져 있으며^{1,2)} 특히 家兎에서 血壓에 대한 norepinephrine과 tyramine의 昇壓反應의 強化作用이 guanethidine과 동일한 機轉을 가지고 있으나 그 potency가 強力함이 보고된 바 있다³⁾.

그러나 bethanidine의 개의 腎臟에 관한 영향은 著者が 調査한 範圍內에서는 알려지진 않았다. 따라서 腎臟에 分布된 神經의 대부분이 交感神經이라는 點⁴⁾을 고려할때 어떤 영향이 있을것으로 思料되어 인간의 腎臟 機能과 아주 유사한 개를 이용하여 bethanidine의 腎臟에 대한 작용과 그 機轉을 究明하고자 이 實驗을 시행하였다.

實驗 方法

實驗 動物은 체중 12-16kg의 雌雄 雜犬을 사용하였고 麻醉는 pentobarbital-sodium 30mg/kg을 정맥 주사하였으며 필요에 따라 適當量을 追加하였다. 개는 實驗 前日 絶食시켰으나 물은 자유로이 취할수 있도록 하였다. 麻醉한 개를 背位로 動物 固定台上에 固定한 후 氣道에 T字管을 넣어 呼吸을 용이하게 하였고 注入液은 上肢 靜脉에 Fisher의 volustate를 이용하여 注入하였으며 雌犬인 경우에는 膀胱內에 Foley's catheter를 삽입하여서, 雄犬인 경우에는 正中 切開로 開腹하여 兩側 輸尿管에 polyethylene 管을 삽입고정하여 流出되는 尿를 一定 時間 간격으로 集尿하였다.

clearance 物質은 일정한 血中 濃度에 一時에 도달하도록 初回量을 注射한 후 곧 이어 尿中 배설되는 量만큼 靜脉內에 注入하는 注液에 첨가하여 血中 濃도가 一定하게 유지하도록 하였고 每 clearance 中間에 股動脉에 넣어둔 cannule을 통하여 採血, 遠沈시켜 血漿을 분리한 후 尿와 함께 clearance 物質分析에 사용하였다.

Table 1—Protocol of an experiment showing the effect of bethanidine on the renal function of the dog

Time (min)	Urine flow (ml/min)	Ccr (ml/min)	C _{PAH} (ml/min)	U _{Na} V (μEq/min)	R _{Na} (%)	UkV (μEq/min)	Rk (%)
Male dog, 16kg, fasted overnight.							
9:20	Anesthesia with pentobarbital, 30mg/kg, i. v. Trachea intubated.						
9:30	Intravenous infusion into a proleg's vein of 0.9% saline with a speed 10ml/min. Both ureters catheterized and a femoral artery cannulated.						
11:20	Prime injection of 800mg creatinine and 96mg PAH, the infusion switched to 0.9% saline containing 3.2g creatinine and 430mg PAH in a liter with a speed of 5ml/min.						
12:00	Collection of urine began.						
0--10	2.00	63.7	132.5	324.0	96.2	53.2	81.3
10--20	2.20	68.3	137.5	356.0	96.3	60.8	80.2
Bethanidine, 0.1 mg/kg, i. v.							
20--30	2.70	70.3	138.5	419.0	95.8	73.5	76.8
30--40	3.50	71.5	145.0	480.0	95.6	76.9	78.2
40--50	3.25	72.0	138.0	504.0	95.0	78.4	75.8
Bethanidine, 0.3mg/kg, i. v.							
50--60	4.80	74.2	125.5	753.0	93.6	92.5	75.6
60--70	5.45	74.5	156.0	1080.0	89.7	116.5	65.3
70--80	6.00	74.2	161.0	918.0	91.2	110.0	67.0
80--90	6.50	78.0	148.5	922.0	91.5	89.0	74.4
Bethanidine, 1.0mg/kg, i. v.							
900-100	6.00	71.7	131.0	621.0	93.8	75.6	85.9
100-110	7.80	74.5	148.0	1085.0	89.6	98.5	70.6
110-120	6.85	76.7	143.0	845.0	92.1	80.2	76.8

Abbreviations: C_{PAH} and Ccr are clearances of PAH and creatinine. U_{Na}V and UkV are amounts of sodium and potassium excreted in urine. R_{Na} and Rk are percentages of reabsorbed amounts of sodium and potassium which were filtered in the glomeruli (from expt. 121).

尿 및 血漿中의 creatinine은 Phillips方法⁵⁾, PAH (p-aminohippuric acid)는 Smith等⁶⁾의 방법에 따라서 분석하였으며 Na⁺ 및 K⁺은 Coleman flame photometer로 측정하였다.

實驗 結果

Bethanidine의 作用—bethanidine 0.03mg/kg를 i.v로 投與하였을 때는 別다른 영향이 없었으나 0.1mg/kg i.v 하였을 때는 尿量의 약간의 增加와 더불어 糸毬體 濾過率 (GFR)이 增加하였고 尿中 Na⁺ 및 K⁺의 排泄量의 현저한 增加와 Na⁺ 및 K⁺의 腎細尿管內의 再吸收率이 다 같이 감소하였다.

增量하여 0.3mg/kg i.v로 투여하였을 때는 尿量의 뚜렷한 增加는 물론 GFR와 尿中 Na⁺ 배설량 및 K⁺ 排泄量도 더욱 增加하였으며 1.0mg/kg i.v에서는 그 작용은 더욱 현저하였다.

Table I은 bethanidine을 투여한 실험중 한예이다 여기에서 尿量은 對照值 2.00~2.20ml/min에서 0.1mg/kg i.v에서 3.25ml/min로 增加하였으며 增量하여 bethanidine 1.0mg/kg i.v에서는 尿量 7.80ml/min로 무려 3.5배 정도까지 增加하였고 尿中 Na⁺ 排泄量도 약 3.5배의 增加와 Na⁺ 再吸收率은 對照值 96.3%에서 89.6%로 감소하였다.

Table II는 bethanidine 0.1mg/kg i.v로 투여한 6例의 실험을 종합한것이다.

여기에서 對照值는 bethanidine 投與前 2~3期를 평균한것이고 bethanidine值는 bethanidine 투여후 最高 反應을 나타내는 2~3期의 値를 평균한것이다.

이때 尿量 增加율은 0.7ml/min로써 統計學的으로 의의가 있었으며 이에 따른 GFR와 尿中 Na⁺ 및 K⁺의 배설량이 다같이 有意性인 增加를 나타냈고 Na⁺ 및 K⁺의 再吸收率이 이의 排泄量에 比例하여 감소하였다. 이때의 腎血流量 (RPF)은 有意性은 없으나 오히려 감소의 경향을 나타냈다.

Table II—Effect of bethanidine, 0.1mg/kg. i.v. on renal function of the dog

	Urine flow (ml/min)	Ccr (ml/min)	C _{PAH}	U _{Na} V (μ Eq/min)	R _{Na} (%)	UkV (μ Eq/min)	Rk (%)
Control	2.75	58.4	165.5	504.0	93.9	62.3	80.0
Bethanidine	4.08	58.6	134.0	676.0	91.7	74.6	71.0
Control	2.10	64.5	135.0	340.0	96.3	57.5	80.3
Bethanidine	3.15	75.3	141.5	492.0	95.3	77.7	77.0
Control	2.05	52.6	145.0	299.5	96.0	50.8	75.9
Bethanidine	2.55	56.9	151.0	378.5	95.3	59.6	73.8
Control	4.75	44.5	109.0	356.0	93.8	29.2	85.4
Bethanidine	4.90	46.5	103.5	374.5	93.5	31.7	83.4
Control	1.55	49.1	107.5	259.0	96.0	31.5	85.8
Bethanidine	2.03	55.4	111.3	370.5	94.8	42.2	83.1
Control	0.54	38.6	73.6	175.1	98.5	42.5	75.5
Bethanidine	1.21	47.0	85.8	267.0	97.3	83.5	60.5
Difference	0.70	5.3	-1.4	103.8	-1.1	15.9	-5.6
S. E.	± 0.17	± 1.62	± 6.45	± 22.6	± 0.26	± 5.53	± 2.17
P.	<0.01	<0.05	ns	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05

Control values represent the average of two 10-min collection periods immediately prior to bethanidine and bethanidine values the average of two or three 10-min collection periods during maximal response to the bethanidine. Other abbreviations as shown in Table I.

Table III—Effect of bethanidine, 0.3mg/kg. i. v. on renal function of the dog

	Urine flow (ml/min)	Ccr (ml/min)	C _{PAH}	U _{Na} V (μ Eq/min)	R _{Na} (%)	UkV (μ Eq/min)	Rk (%)
Control	3.80	74.3	182.0	864.5	91.7	34.1	89.7
Bethanidine	5.73	71.0	183.3	1123.0	88.7	46.3	85.5
Control	2.75	58.4	165.5	504.0	93.9	62.3	80.0
Bethanidine	7.25	77.3	164.0	1140.0	89.4	98.8	72.0
Control	0.54	38.6	73.6	175.1	98.5	42.5	75.5
Bethanidine	1.90	50.4	92.8	277.5	97.4	88.1	61.2
Control	3.53	57.5	122.5	374.5	95.2	44.1	82.9
Bethanidine	5.18	63.4	146.0	888.5	89.6	110.5	61.2
Control	1.55	49.1	107.5	259.0	96.0	31.5	85.7
Bethanidine	2.08	60.2	116.3	386.0	95.0	50.1	81.8
Control	2.10	64.5	135.0	340.0	96.3	57.5	80.3
Bethanidine	6.25	76.1	159.8	920.0	91.4	99.5	70.7
Control	2.05	52.6	145.0	299.5	96.0	50.8	75.9
Bethanidine	5.88	61.5	171.4	761.0	91.2	90.3	63.3
Control	4.75	44.5	109.0	356.5	93.8	29.2	85.4
Bethanidine	4.75	46.5	95.8	436.0	92.8	34.7	83.4
Difference	2.24	8.4	11.1	344.9	-3.2	32.0	-9.6
S. E.	± 0.61	± 2.4	± 5.17	± 80.80	± 0.69	± 7.70	± 2.3
P.	<0.02	<0.02	ns	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

Abbreviations as shown in Table II.

Table IV—Effect of bethanidine, 1.0mg/kg, i. v. on renal function of the dog

	Urine flow (ml/min)	Ccr (ml/min)	C _{PAH}	U _{Na} V (μ Eq/min)	R _{Na} (%)	UkV (μ Eq/min)	Rk (%)
Control	3.53	57.5	122.5	374.5	95.2	44.1	82.9
Bethanidine	4.55	60.4	140.5	940.0	90.9	98.0	64.0
Control	1.55	49.1	107.5	259.0	96.0	31.5	85.8
Bethanidine	2.55	62.6	129.0	405.0	95.0	48.8	82.5
Control	4.75	44.5	109.0	356.5	93.8	29.2	85.4
Bethanidine	5.00	51.5	94.0	510.0	92.3	39.6	82.9
Control	2.05	52.6	145.0	199.5	96.0	50.8	75.9
Bethanidine	4.50	52.7	127.5	476.0	92.2	69.3	67.1
Control	2.10	64.5	135.8	340.0	96.3	57.5	80.3
Bethanidine	7.33	75.6	145.5	965.0	90.8	88.4	73.7
Control	2.75	58.4	165.5	504.0	93.9	62.3	80.0
Bethanidine	9.43	81.0	179.0	1302.5	88.2	107.0	70.0
Control	3.80	74.3	182.0	864.5	91.7	34.1	89.7
Bethanidine	6.43	72.8	178.1	947.5	90.7	44.1	86.5
Difference	2.61	8.0	3.8	378.3	-3.26	26.5	-7.6
S. E.	± 0.80	± 3.21	± 6.00	± 106.00	± 0.78	± 6.50	± 2.18
P.	<0.02	<0.05	ns	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01

Abbreviations as shown in Table II.

Table III와 Table IV는 bethanidine 0.3mg/kg와 1.0mg/kg를 投與한 實驗 8例 (0.3mg/kg)와 7例(1.0mg/kg)를 종합 망라한것이다.

여기에서 전체적인 樣相은 0.1mg/kg i.v 時와 일치한다. 즉 尿量을 비롯하여 GFR 및 尿中 Na⁺ 및 K⁺의 排泄量이 증가하였으며 그 增加率은 0.1mg/kg i.v 時에 비하여 더욱 현저하였다. 즉 그 증가율은 0.1mg/kg i.v 에서의 尿量增加率이 0.7ml/min 인데 비하여 0.3mg/kg i.v에서는 2.24ml/min로 약 3배 정도였고 GFR 는 5.3ml/min 에서 8.4ml/min 이고 Na⁺ 排泄量은 103.8μEq/min 인데 비하여 344.9μEq/min 로 약 3배 정도 증가하였고 K⁺ 排泄量도 15.6 μEq/min에서 32.0μEq/min로서 倍增되었음을 확인할 수 있었다. 또한 Na⁺ 과 K⁺의 再吸收率도 0.1mg/kg에서 각각 -1.1%와 -5.6%에서 0.3mg/kg에서는 -3.2%와 -9.6%로써 그 감소율의 현저하였음을 관찰할수 있었다. 腎血流量 (RPF)는 0.1mg/kg에서의 減少現象이 0.3mg/kg에서 증가로 反轉되었으나 個體 差가 심하여 有意性은 없었다. 다시말하면 RPF는 어느 경우에서나 bethanidine의 量에 관계없이 有意性인 變化를 나타내지 않았다.

bethanidine 1.0mg/kg를 투여한 實驗을 종합한 Table IV에서의 모든 變化樣相은 0.1mg/kg나 0.3mg/kg 경우와 아주 일치하나 그 增加率은 0.3mg/kg에 비하여 둔화되었다.

Table V는 bethanidine의 작용이 가장 뚜렷하게 나타난 0.3mg/kg i.v를 종합한 Table III에 나타난 결과를 토대로 腎臟機能의 諸 尺度相互間의 相關關係를 검토한 것이다.

尿量과 GFR는 상당한 相關성은 있으나 (p=0.05→r=0.6664) 意義는 없었으며 尿量과 尿中 Na⁺ 排泄量間에 밀접한 相關성이 있는것으로 나타났다.

Table V—Relationships between changes of various parameters of renal function by bethanidine

X	Y	b*	a*	r	P
Vol	: GFR	2.07	3.71	0.52	ns
Vol	: RPF	3.38	3.53	0.34	ns
Vol	: Na, excr	117.41	81.86	0.88	<0.01
Vol	: K, excr	5.56	19.58	0.44	ns
GFR	: RPF	0.57	6.33	0.26	ns
GFR	: Na, excr	14.66	222.32	0.44	ns
GFR	: K, excr	1.62	18.46	0.51	ns
RPF	: Na, excr	6.13	276.88	0.39	ns
RPF	: K, excr	0.11	33.21	0.07	ns
Na, excr	: K, excr	0.05	15.61	0.50	ns

* From the regression equation $Y=bX+a$; r=correlation coefficient, ns=not significant.

Fig. 1은 Table V에서 나타난 尿量과 尿中排泄量과의 관계, 즉 $Y=117.41X+81.86$ (p<0.01)을 圖示한 것이다.

Phentolamine의 作用—交感神經의 α-receptor에서 遮斷作用을 나타내는 phentolamine 이 bethanidine의 腎臟作用에 어떤 영향을 미치는가를 검토하기 위한 先行 實驗으로 phentolamine 자체가 腎臟 機能에 어떤 영향을 미치는가를 검토하였다.

Fig. 2는 phentolamine 2mg/kg i.v로 投與한 實驗 5例를 종합한것이다. 여기에서 尿量은 약 간의 감소를 보이나 意義있는 결과는 아니었으며 GFR 나 RPF 및 尿中 Na⁺ 및 K⁺의 排泄量에

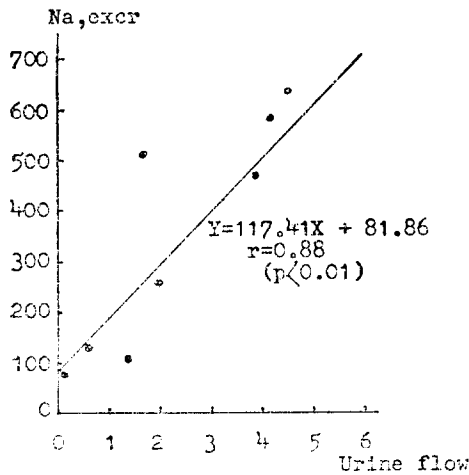


Fig. 1—Relationship between changes of urine flow and those of sodium excretion in urine. Data from Table III.

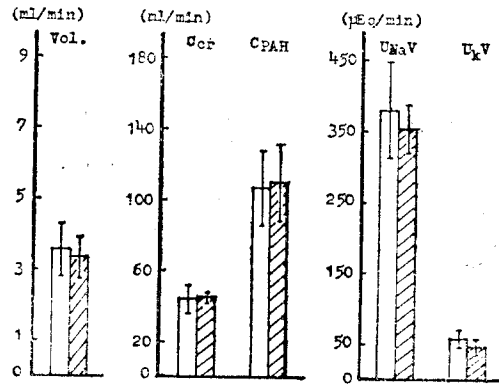


Fig. 2—The influence of phentolamine (2mg/kg, i.v.) on the renal function of the dog. Open columns represent the control values, shaded columns the values after phentolamine administration. Mean and S.E. were shown. Other abbreviations as shown table II.

있어서 意義있는 증가나 감소 현상은 나타나지 아니 하였다. 이때의 phentolamine 2mg/kg i.v 은 交感神經 α-遮斷劑로써 충분히 작용하는가를 확인하기 위하여 實驗終了 直前に 投與한 epinephrine 1.0μ/kg i.v 에서 뚜렷한 epinephrine reversal 현상을 관찰하여 완전히 α-遮斷에 充分한 量임을 證明하였었다.

Bethanidine의 作用에 미치는 phentolamine의 影響—phentolamine 2mg/kg i.v로 投與한

Table. V—Influence of phentolamine pretreatment on the renal effect of bethanidine in the dog

Time (min)	Urine flow (ml/min)	Ccr (ml/min)	C _{PAH} (ml/min)	U _{NaV} (μEq/min)	R _{Na} (%)	UkV (μEq/min)	Rk (%)
0--10	2.15	60.0	142.0	267.0	96.6	51.2	78.7
10--20	2.10	59.8	148.0	225.0	96.9	53.7	76.4
Phentolamine, 2mg/kg, i.v.							
20--30	2.45	61.0	150.0	314.0	96.0	52.5	78.5
30--40	2.15	61.0	162.0	296.0	96.3	48.6	80.1
40--50	2.90	64.3	161.0	309.0	96.0	51.8	79.9
Bethanidine, 0.1mg/kg, ii.v.							
50--60	2.60	61.8	152.0	393.0	95.1	68.0	72.5
60--70	2.30	65.2	153.0	361.0	95.8	57.5	78.0
70--80	2.10	60.0	140.0	340.0	95.7	51.5	78.5
Bethanidine, 0.3mg/kg, i.v.							
80--90	2.10	61.2	138.0	359.0	95.5	49.2	79.9
90--100	2.15	61.8	143.0	338.0	95.8	45.0	81.8
Bethanidine, 1.0mg/kg, i.v.							
100--110	2.55	63.3	138.0	400.0	95.1	51.8	79.5
110--120	2.25	57.2	140.0	359.0	95.2	44.6	80.5
120--130	2.20	60.5	148.0	412.0	94.8	68.0	71.9

Abbreviations as shown in Table I.

10~20분후 어느 정도 尿量의 流出量이 일정하여졌을때 對照로써 2~3期의 集尿후에 bethanidine을 투여하여 腎臟 機能의 變化를 관찰하였다.

Table VI는 개의 腎臟 機能에 미치는 영향과 phentolamine후의 bethanidine의 作用을 관찰한 하나의 실험例이다.

Phentolamine 후의 bethanidine은 어느 量에서나 尿量을 比로하여 GFR에 아무 影響을 미치지 못하였으나 尿中 Na^+ 및 K^+ 의 排泄量은 bethanidine 단독 투여시에 比하여 그 증가율이 弱 化되긴 하였으나 의의있게 증가하였고 bethanidine의 투여량 의 증가에 따라 그것들의 배설량 이 증가하였다.

Table VII는 bethanidine의 利尿作用에 대한 phentolamine의 影響을 관찰한 5例의 실험을 중 합 통계 처리한 것이다.

Table VII—Summary of influence of phentolamine pretreatment on renal effect of bethanidine in the dog.

Group	Urine flow (ml/min)	Ccr (ml/min)	C_{PAH}	$\text{U}_{\text{Na}}\text{V}$ ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	R_{Na} (%)	UkV ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	Rk (%)
Phentolamine (2mg/kg)	-0.21 ± 0.24 ns	0.45 ± 1.32 ns	3.43 ± 4.71 ns	-38.33 ± 47.68 ns	-0.50 ± 0.74 ns	11.63 ± 6.85 ns	-2.63 ± 2.53 ns
Bethanidine (0.1mg/kg)	2.60 ± 1.95 ns	0.58 ± 1.56 ns	5.00 ± 3.41 ns	66.38 ± 16.71 <0.05	-1.28 ± 0.41 <0.05	4.95 ± 1.27 <0.05	-0.93 ± 0.31 <0.05
Bethanidine (0.3mg/kg)	0.26 ± 1.24 ns	-0.23 ± 1.19 ns	4.28 ± 4.41 ns	81.08 ± 22.84 <0.05	-1.73 ± 0.60 <0.05	1.08 ± 2.04 ns	-1.03 ± 1.05 ns
Bethanidine (1.0mg/kg)	0.71 ± 0.47 ns	-1.25 ± 3.46 ns	6.25 ± 6.96 ns	106.83 ± 28.48 <0.05	-2.25 ± 0.75 <0.05	2.98 ± 0.65 <0.02	-1.50 ± 0.48 <0.05

Mean values with S. E. are given. Phentolamine group were pretreated with intravenous phentolamine about 20-min to 60-min prior to bethanidine administration. Above results were obtained from each 5 dogs. Abbreviations as shown in Table II.

여기에서 phentolamine 値는 대조치에 대한 變化를 표시한것이고 bethanidine 値는 phentolamine 値를 대조치로 하여 그 變化를 나타낸 것이다. 이때 尿量이나 GFR와 더불어 RPF가 phentolamine 후의 bethanidine에 의하여 아무 影響을 미치지 못하였다. 그러나 尿中 Na^+ 이나 K^+ 의 排泄量은 bethanidine의 어느 量에서나 의의있게 증가하였다. 물론 Na^+ 이나 K^+ 의 再吸收率도 유의성인 감소를 나타냈다. 즉 bethanidine의 尿量의 뚜렷한 증가 현상과 GFR의 증가 作用은 phentolamine에 의하여 억제되었으나 Na^+ 과 K^+ 의 배설량은 그 증가율이 弱 化되었음에도 여전히 有意性인 증가를 나타내고 있다.

考 察

交感神經 遮斷劑로 소개된 bethanidine^{1,2)} (0.1~1.0mg/kg i. v)을 개에 투여하였을때 尿量이 현저하게 증가하였다. 이때 尿中의 Na^+ 및 K^+ 의 배설량과 糸毬體 濾過率 (GFR)이 증가하였으나 腎血流量 (RPF)는 變化가 없었다. 交感神經의 遮斷劑인 phentolamine (2mg/kg i. v) 處理後, bethanidine에 의한 Na^+ 과 K^+ 의 尿中 排泄量의 증가율은 減弱되었다. 그러나 대조치에 比하여 有意性인 증가 현상을 나타냈으나 量尿과 GFR는 거의 有意性인 變化가 없었다.

bethanidine에 의하여서는 血壓이 상승되었고 phentolamine에 의하여 그 상승도는 弱化되었다(未發表).

利尿作用을 나타내는 腎臟 生理學的 機轉을 크게 2가지로 생각할수가 있다 먼저 腎臟內의 血流力學的 變化에 의하여 일어나는 경우와⁷⁻⁹⁾ 다음 腎細尿管에서의 Na^+ 이나 K^+ 의 재흡수 억제에 의하는 경우¹⁰⁾이다. 그러나 이 研究에서의 bethanidine은 兩作用機轉을 가지고 있는것으로 사료 되었다.

그 推論의 근거로는 腎內의 血流力學的變化에 의한 GFR의 증가에 기인되는 경우. 腎細尿管에서의 再吸收率이 일정하다 하여도 Na^+ 이나 K^+ 의 많은 量이 糸毬體에서 여과되므로 腎細尿管에 負荷되는 Na^+ 및 K^+ 의 量이 증가한다. 따라서 자연적으로 尿中으로 배설되는 Na^+ 및 K^+ 량이 많아지게 될것이고 이에 따라 尿量이 증가하게 될것이다. 다음 第2의 경우, 즉 腎細尿管에서의 再吸收 抑制에 의한 利尿作用이라면 일반적으로 RPF는 물론 GFR의 증가 현상은 나타나지 않을것이다. 다시 말하면 bethanidine의 利尿作用이 腎細尿管에서의 Na^+ 과 K^+ 의 再吸收 抑制에만 의한것이라면 GFR의 증가 현상이 없어야하고 逆으로 GFR의 증가에만 의한것이라면 Na^+ 이나 K^+ 의 尿中 排泄量은 증가하나 이들의 再吸收率의 감소율은 나타나지 않을것이다. 그러나 이 실험에서는 GFR의 有意性 증가는 물론 Na^+ 이나 K^+ 의 腎細尿管에서의 再吸收率도 의의있게 감소하였다 따라서 兩作用 機轉을 가지고 있는것으로 생각되어진다.

腎臟 血流과 GFR 은 Vas afferense와 Vas efferens의 tone의 변화에 의하여 조절되어 지는것으로 알려져있다¹¹⁾. 즉 Vas afferense의 tone 이 감소하여 이것이 확장되면 腎血流과 함께 濾過率이 증가하며 반대로 이것이 縮少하면 腎血流과 GFR 兩者가 다같이 감소하게된다. 한편 Vas efferense의 擴張은 postglomerular resistance의 감소로 인하여 腎血流의 증가와 동시에 濾過率의 감소가 나타난다. 또한 Vas efferense의 tone의 증가는 postglomerular resistance 증가가 나타난다. 따라서 腎血流이 감소하고 filtration pressure가 증가하게되어 濾過率이 증가한다. 그러므로 bethanidine에 의한 GFR의 증가는 Vas efferense의 tone의 증가에 기인된것임을 알 수 있다.

더나아가 腎臟機能의 諸元間的 상호관계를 보면 GFR 와 vol (urine flow), 또는 GFR와 $U_{\text{Na}}V$ (尿中 Na^+ 배설량)등에는 어느 경우도 有意性인 관계가 없으며 단지 vol.과 $U_{\text{Na}}V$ 間에만 相關성이 성립함을 알 수 있었다. 따라서 尿量 증가의 主機轉은 Na^+ 의 再吸收抑制에 따른 Na^+ 排泄量의 증가에 의함을 뜻하며 GFR의 有意性인 증가에도 vol과의 상관성이 의의있게 성립되지 아니함은 vol에 GFR가 영향은 미치지 그 影響이 크지않음을 의미한다.

그러면 bethanidine의 腎臟에 대한 작용이 交感神經을 통한 작용인지 그렇지 않으면 bethanidine의 직접작용인가를 검토하기 위하여 交感神經의 α -遮斷劑인 phentolamine¹²⁾處理後, bethanidine의 작용을 관찰한 결과, 尿量을 비롯하여 GFR의 증가 현상은 나타나지 않았으며 尿中 Na^+ 및 K^+ 의 排泄量만이 有意性인 증가현상을 나타냈다. 그러나 증가율이 bethanidine 단독 투여시에 비하여 현저하게 둔화되었다 血壓 上昇도 phentolamine에 의하여 현저하게 억제 되었다. 그렇다면 bethanidine의 이노작용은 交感神經 遮斷에 의한것으로 생각되나 斷定할수는 없는것으로 사료된다. 왜냐하면 腎臟內에는 副交感神經이 어느 정도 분포되어 있으나^{13),14)} 분포된 대부분은 交感神經임이 알려져 있으며⁴⁾ 이는 動脈과 細動脈에 따라 있다^{15),16)} 또한 개의 腎臟內에서의 α -adrenergic stimulation은 腎細尿管 특히 近位細尿管에서 peritubular capillary Starling force을 통하여서가 아니라 腎細尿管에 직접 작용하여 Na^+ 의 흡수를 증가시키미 알려져 있다. 다시 말하면 腎臟內에 분포된 神經의 대부분이 交感神經이라는것과 이 交感神經의 腎臟內의 역할은 腎細

尿管 특히 近位細尿管에서 Na^+ 再吸收를 촉진시킨다는 것이다¹⁷⁾. 이는 renal denervation으로써 뚜렷하여진다. 즉 개¹⁸⁾나 白鼠(rat)¹⁹⁾에서 腎臟神經을 제거하면 尿量이 현저하게 증가한다. 이때 GFR 나 RPF는 변화가 없고 近位部에서 Na^+ 再吸收를 현저하게 억제하여 Na^+ 排泄量의 증가가 뚜렷함이 보고되어 있다. 이와 비슷하게 藥物으로써 腎臟內의 交感神經의 기능을 차단하면 renal denervation 했을때와 동일한 양상이 나타난다²⁰⁾.

위와같은 腎臟內의 交感神經의 역할과 bethanidine이 交感神經의 차단제라는 점²⁾, phentolamine과의 관계를 종합할때 腎細尿管에서의 Na^+ 과 K^+ 의 再吸收率의 억제에 따른 Na^+ 과 k^+ 의 排泄量의 증가는 交感神經의 차단에 의한것으로 해석되나 GFR의 증가와 이 GFR의 증가현상이 phentolamine에 의하여 억제된다는 점은 단순하지가 않다 bethanidine을 개의 靜脈內에 투여하면 血壓이 현저하게 상승한다. 이 血壓上昇은 guanethidine²⁰⁾에서와 같이 交感神經末端에서 catecholamine의 유리에 의한것으로 생각되며 이 血壓上昇이 phentolamine에 의하여 현저하게 억제됨은 어느 정도 catecholamine의 遊離 가능성을 질게하고 있다. 따라서 GFR의 증가는 血壓上昇에 따른것, 소위 pressure diuresis라고 생각할 수 있으나 이때에는 RPF의 증가가 수반되는 것이 일반적이다. 또한 血壓上昇시에는 腎臟의 自動調節能力에 의하여 動脈血壓이 80-180mmHg 범위내에서 血流가 거의 일정하게 유지될뿐 아니라²¹⁾ catecholamine의 遊離로 인한 交感神經系의 흥분으로 血壓의 tone이 상승하여 全身 血壓이 올라가는 경우에는 preglomerular vessel 역시 수축함으로써 腎血流量의 감소와 더불어 糸毬體 濾過率이 감소하게 되며 이 실험 결과와 상이한 양상을 나타내게 될 것이다. 따라서 이 점은 bethanidine의 GFR 증가와는 연결시킬 수 없을것 같다. 그렇다고 bethanidine의 交感神經과 관계가 없는 다른 작용, 즉 bethanidine의 직접 작용에 의한 결과로 단정할 수도 없다. 그 이유는 이 GFR의 증가가 phentolamine에 의하여 억제되었기 때문이다. 그렇다면 Vas afferense와 Vas efferense에 분포된 交感神經이 자기 다른 작용을 나타낼 可能性도 있다. 다시 말하면 Vas afferense에 분포된 交感神經은 그 흥분에 의하여 수축하나 Vas efferense는 그 반대의 작용을 나타낼 수도 있다는 것이다. 이 Vas efferense에 대한 交感神經의 작용이 推測한 대로라면 그차단에 의하여서는 收縮反應을 나타낼 수도 있다. 그러나 이러한 작용은 뚜렷한 증거가 없기때문에 단정할 수는 없고 더욱 研究하여야 할 課題라고 사료된다.

結 論

交感神經 遮斷劑로 알려진 bethanidine (0.1~1.0mg/kg)을 개의 靜脈內에 투여하면 尿量 증가와 더불어 糸毬體濾過率(GFR)의 增加 및 尿中 Na^+ 및 K^+ 의 排泄 增加를 나타냈으며 腎細尿管에서의 Na^+ 및 K^+ 의 再吸收率의 減少 現象을 나타냈다. 그러나 腎血流量(RPF)의 有意性인 變化는 없었다.

phentolamine의 前處置는 GFR의 增加率이 억제되었다. 그러나 尿中 Na^+ 및 K^+ 의 排泄量은 bethanidine 單獨 투여시에 비하여서는 억제 되었으나 對照值에 비하여는 有意性인 증가를 나타내었고 尿量은 意義있는 것은 아니지만 증가의 경향이였다.

以上の 결과로 보아 bethanidine은 개의 靜脈內에 투여할때 利尿作用을 나타내며 이 利尿作用은 腎內의 交感神經遮斷을 통한 腎細管에서의 직접적인 再吸收 抑制와 Vas efferense의 收縮에 의한 GFR의 증가에 기인된것으로 사료된다.

文 獻

- 1) A. L. A. Boura, *Brit. J. Pharmacol.*, **20**, 36(1963).
- 2) A. L. A. Boura, F. C. Copp, A. F. Green, H. F. Hodson, G. K. Ruffell, M. F. Sim, E. Walton and E. M. Grivsky, *Nature(London)*, **191**, 92(1961).
- 3) 高錫太, 金基煥, 本誌, **21**, 34(1977).
- 4) R. F. Pitts, *Physiology of the Kidney and Body Fluids*, Yearbook Med, Publ., Chicago, 2nd ed., **1968**, p-150.
- 5) R. A. Phillips, In *Quantitative Clinical Chemistry*, Vol. 2 Methods, edited by J. P. Peters and D. D. Van Slyke, Williams & Wilkins, Baltimore, **1944**.
- 6) H. W. Smith, N. Finkelston, L. Alimnosa, B. Crawford and B. Graber, *J. Clin. Invest.*, **24**, 388, (1945).
- 7) O. Heidenreich, Y. Kook, V. Link, und H. Menzel, *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, **239**, 328, (1960).
- 8) *Ibid.*, **239**, 336(1960).
- 9) R. L. Williams, J. E. Peakson, Jr and M. K. Carter, *Fed. Proc.*, **23**, 323(1964).
- 10) L. S. Goodman and A. Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 5th ed., Macmillan Publishing Co., New York, **1975**, p-826.
- 11) H. Valtin, *Renal Function; Mechanisms preserving fluid and solute*, Little, Brown & Co., Boston, **1973**, p-89.
- 12) L. S. Goodman and A. Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 5th ed., Macmillan Publishing Co., New York, **1975**, p-541.
- 13) J. M. Stinson, A. B. Barnes, R. M. Zakhein, J. E. Chimoskey and A. V. Barger, *Fed. Proc.*, **27**, 630(1968).
- 14) W. S. Beacham, P. L. Kunze and E. R. Perl, *ibid.*, **27**, 452(1968).
- 15) O. C. McKenna and E. T. Angelakos, *Circ. Res.*, **22**, 345(1968).
- 16) *Ibid.*, **23**, 645(1968b)
- 17) J. R. Gill, Jr and A. G. T. Caster, *Am. J. Physiol.*, **223**, 1201(1972).
- 18) G. Nomura, T. Toshikazu, A. Shiro, U. Denji, S. Masato and H. Nobu, *Am. J. Physiol.*, **232**(1), F 16(1977).
- 19) E. Bello-Reuss, E. Pastoriza-Munoz and R. E. Colindress, *Am. J. Physiol.*, **232**(1), F 26(1977).
- 20) R. L. Williams, J. E. Maines III and J. E. Pearson, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **177**, 69(1971).
- 21) G. M. Everett, In *Neuropharmacology*, ed. by E. Rothlin, Vol. 2, 279-484, **1961**.