

家兎의 腎臟機能에 미치는 側腦室內 Bethanidine의 影響

高 錫 太

朝鮮大學校 藥學大學

(Received January 20, 1979)

Suk Tai Ko

College of Pharmacy, Cho Sun University, Kwang Joo 500

Influence of Intraventricular Bethanidine on the Renal Function of the Rabbit.

Abstract—Bethanidine was administered into the lateral ventricle of the rabbit brain for the investigation of the effect on the renal function in doses ranging from 0.1 to 1.0mg/kg. In a dose of 0.1 mg/kg, bethanidine did not exhibit significant changes on the renal function of the rabbit, on the other hand, in the doses of 0.3 and 1.0mg/kg bethanidine elicited the reduction of renal plasma flow and glomerular filtration rate with a marked antidiuresis, at the same time bethanidine produced the decrement of urinary sodium and potassium excretion. After intravenous pretreatment of phentolamine, intraventricular bethanidine in a dose of 0.3mg/kg did not produced the antidiuresis and the decrement of urinary sodium and potassium excretion, whereas renal plasma flow and glomerular filtration rate reduced as before of phentolamine pretreatment although the durations of their reduction were shortened. These observations suggest that bethanidine induces the antidiuresis through the centrally mediated mechanism which interposed other factors in addition to sympathetic stimulation affected by phentolamine, alpha adrenergic blocking agent.

Bethanidine은 交感神經의 遮斷劑로써 化學的으로 bretylium이나 guanethidine과 유사할 뿐 아니라 交感神經遮斷作用이나 交感神經 模倣性作用도 bretylium 및 guanethidine과 비슷하며 오히려 강력하다는 것이 알려져 있다^{1,2)}.

특히 혈압면에 있어서 家兎에 norepinephrine 및 tyramine의 昇壓反應의 增強作用이 guanethidine과 유사하나 그 potency가 크며³⁾개의 신장作用에서는 guanethidine처럼 利尿의으로 작용하나 그 기전은 腎內에서 交感神經 遮斷에 의한 腎細尿管의 전해질 再吸收抑制로 인한 電解

質 排泄量의 증가와 같은 guanethidine 과 동일한 기전과, guanethidine 이 가지지 않은 Vas efferense 의 수축에 의한 系毳體濾過率의 증가작용을 가지고 있는 것으로 알려져 있다⁴⁾.

Guanethidine 은 末梢의인 작용은 가지고 있으나 腦血液關門을 통과하지 못하므로 中樞의인 작용은 결여되어 있는 것으로 알려져 있다⁵⁾. 따라서 guanethidine 과 화학적으로나 약리적으로 유사한 bethanidine 의 중추적인 작용의 존재 여부를 검토하기 위하여 bethanidine 을 家兎의 側腦室內에 투여하여 腎臟機能에 미치는 영향을 檢討하였다.

實 驗 方 法

實驗에는 체중 1.5~2.3kg 의 성숙한 白色家兎를 性의 구별없이 사용하였다.

麻醉는 urethane(1g/kg)을 皮下注射로 행하였으며 마취된 家兎는 背位로 고정한 후 頸部를 露出하여 호흡을 용이하게 하기 위하여 氣管 cannule 를 넣어 고정하였다. 注射液은 3% glucose 와 0.3% NaCl 용액에다 적당량의 creatinine 과 PAH(p-aminohippuric acid)를 용해시켜 32 ml/hr 의 속도로 一側 頸靜脈에 가는 polyethylene(P.E.)관을 注入 pump 에 연결하여 注入을 시행하였다.

尿는 下腹部를 正中線을 따라 切開하여 방광을 노출한 후 아래로 저친뒤 兩側의 輸尿管에다 각각 적당한 크기의 PE 관을 넣어 小試驗管에 모았다.

側腦室內의 약물의 注入은 家兎를 腹位로 바꾸어 고정하고 頭皮를 切開하여 頭頂骨을 노출시킨다음 左手로 동물의 頭部를 잡고 後頭結節로 부터 前方으로 約 1.5cm, 側方으로 약 0.5cm 되는 部位에 直徑 1.5mm 의 송곳을 約 45°의 角度로 約 5mm 정도 전진시켜 硬腦膜을 뚫었다. 이어서 外徑 1.5mm, 길이 3cm 의 PE 관으로 된 cannule 를 송곳으로 穿孔한 자리에 삽입하면 腦脊髓液이 올라오며 搏動을 볼 수 있었다. 藥物投與는 注射器에 가는 針을 달아 서서히 cannule 를 통하여 注入한 뒤 cannule 를 막아 逆流를 방지하였다. 注入한 약물의 용량은 0.2ml 을 초과하지 아니하였다. 실험이 끝난 뒤에는 소량의 methylen blue 용액을 注入한 후 頭蓋를 切開하여 cannule 의 位置 및 藥物의 側腦室內 注入 여부를 확인하였다.

注射液의 注入始作後 3~4時間後에는 尿量이 증가하여 一定해 지면 2~3회의 每 20分씩의 對照集尿期를 둔 다음 側腦室에 약물을 투여하고 5 회의 集尿를 행하였다. 每集尿期の 中間에 一側 頸動脈에 삽입하여 heparine saline(400U/ml)으로 채워둔 PE 관으로 부터 採血하여 遠沈, 分離한 血漿을 尿試料과 함께 분석에 사용하였다.

Creatinine 은 phillips 방법⁶⁾에 따라, PAH 는 Smith 등⁷⁾의 방법에 의하여 분석하였으며 Na⁺ 과 K⁺은 flame photometry 로써 측정하였다.

혈압의 변동을 관찰하는 실험에서는 頸動脈壓을 水銀 manometer 에 연결하여 kymograph 上에 描記하였다.

사용한 약물인 bethanidine 은 sulfate 鹽으로 Welcome 社 製品이며 0.9% saline 에 溶解하여 사용하였다.

實 驗 結 果

側腦室內 bethanidine 의 作用—側腦室內에 bethanidine 0.1mg/kg 로 투여하였을 때 尿量은 감소의 경향이 있었으나 個體差가 심하여 統計學的인 有意性은 나타내지 아니하였다. 增量하여 bethanidine 0.3mg/kg, I. V. T 에서는 尿量이 현저히 감소하였고 이에 비례하여 腎血流量

Table I—Protocol of an experiment showing the effect of intraventricular bethanidine (0.3mg/kg) on the renal function of rabbits.

1. 9kg, male rabbit.					
9:00, Anesthesia with urethane. Preparation of the animal: tracheal tube inserted, both ureter catheterized, and a femoral artery cannulated. Insertion of a cannule into right lateral ventricle					
9:30, Infusion into a jugular vein of a solution containing 30g glucose, 3g NaCl, 3g creatinine and 400mg PAH in a liter, with a speed of 32 ml/hr.					
13:00, Collection of urine began.					
Time (min)	Volume (ml/20min)	Ccr (ml/min)	C _{PAH} (ml/min)	U _{NaV} (μEq/min)	U _{KPV} (μEq/min)
0-20	2.7	9.42	15.60	3.92	6.64
20-40	2.2	9.12	16.00	2.29	5.41
40	0.3 mg/kg of bethanidine in 0.2ml saline, i. v. t.				
40-60	1.9	8.35	14.20	1.53	4.28
60-80	1.7	8.02	12.10	1.33	4.04
80-100	1.8	7.92	13.20	1.54	3.53
100-120	1.7	7.17	11.30	0.95	2.83
120-140	1.7	6.64	10.60	1.52	2.63

Abbreviations; Volume is urine flow rate, Ccr and C_{PAH} are clearances of creatinine and P-amino hippuric acid, U_{NaV} and U_{KV} are amounts of sodium and potassium excreted in the urine.

(C_{PAH})과 糸毬濾過率(Ccr)이 감소하였고 이 때 尿中에 배설되는 Na⁺ 및 K⁺의 量도 감소되었다.

표 1은 bethanidine 0.3mg/kg 를 側腦室內에 投與한 後 腎臟機能의 變化를 관찰한 代表의인 實驗例이다. 여기에서 尿量은 對照值 2.7, 2.2ml/20min 에서 0.3mg/kg, I. V. T. 의 bethanidine 에 의하여 처음 20분동안은 1.9ml 이었고 다음 20분은 1.7ml 로써 100分間의 실험이 끝날때까지 減尿現象이 계속되었다. 이때 Ccr 와 C_{PAH} 는 각각의 對照值 9.12ml/min 와 16.00ml/min 에서 6.64ml/min 와 10.60ml/min 로 현저하게 줄어들었음을 관찰할 수 있었으며 尿中 Na⁺ 와 K⁺ 배설량의 最低值도 0.95μEq/min 와 2.63μEq/min 로 각각의 對照值 2.29μEq/min 와 5.41 μEq/min 에 비하여 약 41%와 48%로 감소되었다.

Table II—Effect of bethanidine(0.1mg/kg, ivt) on the renal function of rabbits

	Control	0'-20'	20'-40'	40'-60'	60'-80'	80'-100'
Vol(ml/20min)	7.83±2.62	4.63±0.81	3.48±0.43	4.03±0.54	4.05±0.67	4.35±0.68
Ccr(ml/min)	6.14±0.99	4.66±1.27	3.76±0.53*	3.98±0.74*	3.72±0.98*	4.58±1.94
C _{PAH} (ml/min)	12.62±2.25	9.85±2.90	8.25±1.46***	9.13±2.53**	8.88±2.21***	9.09±3.19
U _{NaV} (μEq/min)	14.67±4.51	10.26±3.91	8.38±3.39*	11.13±6.74	10.68±6.67	9.15±5.53
U _{KV} (μEq/min)	4.49±0.64	3.87±1.00	3.26±0.50	3.89±1.15	4.37±1.80	4.20±1.89

Mean±S. E. from 6 experiments, Vol. =urine flow rate. Ccr and C_{PAH} are clearances of creatinine and para-amino hippuric acid, indicating the glomerular filtration rate and renal plasma flow, respectively. U_{NaV} and U_{KV} are amounts of sodium and potassium excreted in urine. * =p<0.05, ** =p<0.02, *** =p<0.01.

표 2는 bethanidine 0.1mg/kg, I. V. T. 로 투여한 실험 6 예를 종합한 것이다. 여기에서는 對照直後 bethanidine 을 투여하여 腎臟機能의 經時的 변화의 平均値와 標準誤差를 나타내고 있다.

Bethanidine 投與直後부터 尿量은 비롯한 諸般 腎臟機能이 감소하기 시작하며 第2期 卽 bethanidine 投與後 20~40分 사이에서 最低値를 나타냈었다. 卽後 점차적으로 회복의 경향을 보였다. 그러나 Ccr 와 C_{PAH} 의 第2, 3, 4期와 Na^+ 排泄量의 第2期를 제외하고는 실험동물의 個體差 때문에 統計學的 有意性은 없으나 거의 모든 實驗期에서 감소 하였음을 관찰할 수 있었다.

Table III—Effect of bethanidine(0.3mg/kg, ivt) on the renal function of rabbits

	Control	0'-20'	20'-40'	40'-60'	60-80'	80'-100'
Vol(ml/20min)	3.71±1.08	2.08±0.24*	2.10±0.45*	2.00±0.54*	1.72±0.57**	1.88±0.53*
Ccr(ml/min)	8.70±1.36	7.00±1.44*	7.16±1.34**	6.31±1.33***	5.49±1.12***	5.38±1.03*
C_{PAH} (ml/min)	17.73±2.90	12.78±2.83*	12.09±2.25**	11.25±2.27***	9.20±1.88***	9.97±1.54*
$U_{Na}V$ (μ Eq/min)	5.92±4.30	1.05±0.64*	1.44±0.83***	1.25±1.08***	1.00±0.90***	0.90±0.68*
$U_{K}V$ (μ Eq/min)	6.48±1.19	5.39±1.57	4.70±1.21*	3.97±1.26***	3.14±1.11***	3.09±0.88*

Mean±S. E. from 6 experiments. Other abbreviations as shown in Table 11.

표 3은 bethanidine 0.3mg/kg, I. V. T. 로 투여한 실험 6 예를 종합한 것이다. 여기에서의 bethanidine 에 의한 腎臟機能의 변화는 投與 直後부터 0.1mg/kg J. V. T 時처럼 저하하기 시작하여 bethanidine 投與 第5期에 最低値를 나타냈다. 다시 말하면 bethanidine 0.3mg/kg, I. V. T 에서는 投與直後부터 작용이 나타나 實驗終了時까지 계속되었을 뿐 아니라 그 腎기능 低下作用이 증강되었음을 나타냈다.

Table IV—Effect of bethanidine (1.0mg/kg, ivt) on the renal function of rabbits.

	Control	0'-20'	20'-40'	40'-60'	60-80'	80'-100'
Vol(ml/20min)	3.93±0.87	1.83±0.38*	3.23±0.79	3.07±1.04	1.63±0.51*	1.37±0.36
Ccr(ml/min)	7.55±0.51	4.73±1.03**	5.58±0.67	5.21±1.28	3.73±0.95***	3.54±0.96
C_{PAH} (ml/min)	18.93±1.06	12.92±2.03*	14.02±3.48	13.14±2.95	9.77±2.02***	9.94±2.45
$U_{Na}V$ (μ Eq/min)	8.32±2.97	3.00±1.04*	8.14±4.32	6.77±3.05	1.46±0.34*	1.00±0.140
$U_{K}V$ (μ Eq/min)	4.54±0.99	3.79±1.19*	4.89±1.30	4.81±1.49	2.25±0.62***	1.67±0.31

Mean±S. E. from 5 experiments. Other abbreviations as shown in Table 11.

표 4는 bethanidine 1.0mg/kg, I. V. T. 로 투여한 5 예의 실험을 종합한 것이다. 여기에서는 bethanidine 投與直後에 尿量을 비롯하여 제반 腎臟機能이 현저히 저하되었다가 第2와 第3期에서는 回復勢로 되었으며 第4, 第5期에는 다시 뚜렷한 低下現象이 나타났었다.

側腦室內 bethanidine 의 腎臟作用에 미치는 phentolamine 前處置之 영향—側腦室內의 bethanidine 의 腎臟機能에 대한 영향이 交感神經系나 副腎系의 활동과 어떤 관계가 있는가를 검토하기 위하여 交感神經의 α -遮斷劑인 phentolamine⁸⁾을 前處置한 다음 bethanidine 의 작용을 관찰하였다. 여기 사용한 phentolamine 量은 α -受容體를 차단하는데 충분량인 2mg/kg 을 靜脈內에 투여하여 약 2시간 정도 경과한 후 尿量이 일정하여졌을 때 bethanidine 의 작용을 어느 정도

Table V—Protocol of an experiment showing the influence of phentolamine pretreatment on the renal effects of 0.3mg/kg intraventricular bethanidine.

1.5kg, male rabbit.					
9:30, Anesthesia with urethane. Preparation of the animal; tracheal tube inserted, both ureter catheterized, and a femoral artery cannulated. Insertion of a cannule into right lateral ventricle.					
10:00, Infusion into a jugular vein of a solution containing 30g glucose, 3g NaCl, 3g creatinine and 400mg PAH in a liter, with a speed of 32ml/hr.					
11:30, 2mg/kg of phentolamine was given intravenously.					
13:50, Collection of urine began.					
Time (min)	Volume (ml/20min)	Ccr (ml/min)	CPAH (ml/min)	UNaV (μ Eq/min)	UkV (μ Eq/min)
0-20	1.4	3.78	7.97	1.56	1.58
20-40	1.4	3.60	7.64	1.40	1.58
40	0.3 mg/kg of bethanidine in 0.2ml saline, i. v. t.				
40-60	1.6	3.58	6.94	2.38	2.20
60-80	1.5	3.40	7.05	1.37	1.38
80-100	1.3	3.24	6.45	1.24	1.18
100-120	1.1	3.02	6.10	1.22	1.51
120-140	1.5	3.60	7.50	1.37	2.12

Abbreviations as shown in Table. 1.

명확하게 나타내는 량인 0.3mg/kg 를 I. V. T. 로 투여하여 그 작용을 관찰하였다.

표 5 는 phentolamine 前處置에 의한 bethanidine 0.3mg/kg, I. V. T. 의 腎臟작용을 검토한 대표적인 實驗例이다. 여기에서 bethanidine 投與後 尿量과 尿中 Na⁺ 및 K⁺의 排泄量에는 하등의 영향이 없었으나 Ccr 와 C_{PAH} 는 약간의 감소의 경향을 나타내었다.

Table VI—Influence of phentolamine pretreatment on the renal effects of 0.3mg/kg intraventricular bethanidine.

	Control	0'-20'	20'-40'	40'-60'	60'-80'	80'-100'
Vol(ml/20min)	2.13±0.32	1.93±0.32	1.90±0.25	1.90±0.45	1.65±0.30	1.92±0.26
Ccr(ml/min)	5.28±0.82	3.10±0.84*	3.62±1.18*	3.63±0.86***	3.33±0.90***	5.80±2.43
C _{PAH} (ml/min)	11.07±1.81	6.25±1.88*	7.33±2.22*	7.08±1.62***	6.14±1.67**	6.11±1.11*
U _{Na} V(μ Eq/min)	0.75±0.35	0.56±0.37	0.63±0.25	0.81±0.55	0.37±0.16	0.38±0.11
U _K V(μ Eq/min)	1.78±0.34	1.15±0.35	1.93±0.46	1.86±0.50	1.44±0.32	1.22±0.32

Mean±S.E. from 6 experiments. Phentolamine was given intravenously in a dose of 2mg/kg. Other abbreviations as shown in Table II.

표 6 은 phentolamine 前處置에 의한 bethanidine 0.3mg/kg, I. V. T. 의 작용을 검토한 실험 6 예를 종합한 것이다. 여기에서 尿量과 尿中 Na⁺ 및 K⁺의 排泄量은 對照值에 比하여 有意性인 변화를 나타내지 않았으나 Ccr 와 C_{PAH} 는 phentolamine 의 前處置에 관계없이 bethanidine 0.3 mg/kg, I. V. T. 에 의하여 實驗 第 4 期까지 意義있게 감소현상을 나타냈으나 第 5 期에서 Ccr 는

完全回復되었고 C_{PAH} 는 減少現象의 둔화를 나타내어 phentolamine의 前處置없이 bethanidine 0.3mg/kg, I. V. T.가 나타내는 지속적인 Ccr와 C_{PAH} 의 減少現象과는 duration이 단축되었음을 관찰할 수 있었다.

考 察

Bethanidine을 家兔의 側腦室內에 투여한 결과, 抗利尿의으로 작용하였으며 이때 尿量의 감소와 함께 腎血流力學的 尺度인 腎血流量(RPF)과 系毬體濾過率(GFR)의 감소를 가져왔으며 이에 따라 尿中 Na^+ 및 K^+ 의 排泄量의 감소를 나타내었다.

이와같은 작용은 catecholamine의 腎機能에 대한 작용과 아주 유사한 것으로 보아 交感神經 緊張度의 亢進 또는 副腎髓質의 분비와 유관한 것으로 사료되어 交感神經의 α -受容體를 차단하는 phentolamine⁸⁾의 영향을 검토하기 위한 phentolamine 前處置에 의하여 bethanidine의 尿量과 尿中 Na^+ 및 K^+ 의 減少現象은 완전히 소실되었으나 GFR와 RPF의 減少現象은 시간이 단축되었을 뿐 여전히 有意性인 감소를 나타내었다.

일반적으로 交感神經興奮性 藥物인 norepinephrine이나 血管筋에 직접 작용하는 angiotensin 같은 血管收縮性 藥物을 靜脈內에 투여하면 vasculor tone이 올라 全身血壓이 상승하는 경우, preglomerular vessel亦是 收縮함으로써 腎血流와 系毬體濾過率의 감소를 나타내고 이에 따라 減尿現象이 나타남은 周知의 사실이다^{9,10)}. 또한 epinephrine이나 norepinephrine을 分離된 腎臟의 腎動脈內에 투여하는 경우에도 系毬體의 Vas afferense가 수축함으로써 靜脈內에 投與時와 동일한 결과를 나타낸다¹¹⁾.

腎血流는 일정하게 維持하는 自動調節能力(auto-regulation)에 의하여 動脈血壓이 80~180mmHg의 範圍內에서는 血流이 거이 일정하게 유지한다¹²⁾. 다시 말하면 血壓이 50% 상승하여도 血流은 6~8%의 增加밖에 볼 수 없다. 또 系毬體濾過率도 그 範圍內에서는 거이 일정하게 유지되거나 angiotensin을 家兔¹³⁾나 白鼠¹⁴⁾의 側腦室內에 投與하였을 때 처럼 腎血管의 심한 수축을 동반하지 않고 全身血壓의 上昇이 持續인 경우에는 腎血流의 증가와 이에 따라 系毬體濾過率의 증가 및 尿量增加等の 所謂 pressure diuresis을 招來할 수도 있다¹³⁾. 反對로 100mmHg以下에서는 濾過는 급격히 감소하여 50~60mmHg의 血壓에서는 腎血管의 擴張에도 불구하고 腎血流 및 系毬體濾過率이 감소하여 閉尿을 나타낼 수 있는데 이와 같은 현상은 shock時의 閉尿과 같은 機轉에 의하는 것이다¹⁵⁾. 따라서 bethanidine I. V. T. 실험에서의 抗利尿作用이 腎血流와 系毬體濾過率의 저하에 기인된 것으로 나타났으므로 血壓 變化和 關聯된 현상으로 생각할 수 있으나 本實驗에서 血壓을 測定한 결과 별다른 변화가 없었던 점을 고려하여 본다면 血壓의 변화에 따른 間接作用이라고는 생각할 수가 없고 腎臟內의 直接作用으로 사료된다.

腎臟에 대한 神經支配는 交感神經纖維¹⁶⁾와 副交感神經섬유¹⁷⁾가 알려져 있으나 그 분포는 주로 血管과 유관하며 細尿管細胞自體엔 가 있지 않고¹⁶⁾ 그 영향은 주로 血管에 대한 것으로서 직접적으로 Na^+ 輸送機轉에 영향을 끼치는 것을 파악하기 어렵다는 보고¹⁸⁾가 있는가 하면 최근 개(dog)에 α -交感神經性 藥物을 投與하는 경우¹⁹⁾, 개²⁰⁾와 白鼠²¹⁾에 low frequency electric stimulation을 시키는 경우에는 Na^+ 과 水分의 近位細尿管에서의 再吸收促進이 나타남을 보고한 바 있다. 이와 같이 α -交感神經性藥物에 作用현상은 peritubular capillary starling forces의 변화에 기인되는 것이 아니고 guanyl cyclase나 cyclic guanosin 3', 5'-monophosphate의 매개를 통한 腎細尿管에서의 直接作用에 의하는 것으로 알려져 있다¹⁹⁾. 반대로 급격한 腎神經除去(acute

renal denervation)는 여러 哺乳動物에서 Na^+ 과 水分의 배설을 증가시켜^{22~24)} 交感神經의 α -興奮時와 正反對의 현상이 나타남이 알려져 있다. 나아가 Bencsath等²²⁾과 Bello-Reuss等²⁵⁾은 micropuncture 方等を 이용하여 급격한 腎神經 제거의 효과를 관찰한 결과, 近位部에서 Na^+ 再吸收의 현저한 抑制를 나타내고 Henle's loop의 上行脚과 遠位部 및 集合管에서 再吸收의 증가가 수반된다고 結論하였다.

반대로 交感神經의 β -受容體의 興奮(isoproterenol에 依한)은 近位部에서의 Na^+ 再吸收抑制로 α -受容體의 興奮時와는 상이한 반응을 나타낸다²⁶⁾. 그러나 어느 경우에서나 卽 α , 나 β 흥분時에 腎血流量이나 糸絨體濾過率에는 하등의 변화를 나타내지 않는다.

이상의 腎臟機能에 對한 交感神經系의 作用에 對하여 本實驗結果를 比較檢討하여 볼 때 먼저 腎血流量의 감소와 동시에 糸絨體濾過率이 저하한 것으로 보아 Vas afferense의 tone이 상승한 것이라고 사료되며²⁷⁾ 이와같은 작용은 側腦室內의 bethanidine이 中樞를 통하여 Vas afferense에 交感神經의 興奮을 增加시키거나 또는 어떤 內因性 물질의 유리를 일으킬 가능성이 있으나 後者의 경우 즉 腦에서 糸絨體濾過率이나 腎血流量을 감소시키는 物質이 아직까지는 발견되지 않았으므로 前者일 가능성이 多分하다. 그러나 交感神經의 α -遮斷劑인 phentolamine의 靜脈內의 前處置에 의하여 bethanidine I. V. T.의 尿量의 감소와 Na^+ 및 K^+ 의 배설량의 減少現象은 억제되었으나 糸絨體濾過率과 腎血流量의 감소現象의 有意性인 抑制가 나타나지 아니함은 bethanidine의 I. V. T.時 抗利尿作用은 腎臟內의 交感神經의 α -興奮에 의하여 야기되나 혈관 특히 Vas afferense에 分布된 交感神經에 대한 작용보다는 오히려 Na^+ 再吸收에 관여하는 交感神經의 α -受容體에 주로 작용하며 Vas afferense의 tone의 上昇은 交感神經의 α -興奮에 의하지 않는 他기전, 다시 말하면 phentolamine에 영향을 받지 않는 機轉이 介在된 것으로 思料되었다.

여기에서 使用한 I. V. T.의 saline이 高張液일 때는 尿中 Na^+ 배설을 증가시키지만^{28, 29)} 等張液일 때는 腎臟機能에 영향을 미치지 못한다. 또한 2mg/kg, I. V.의 phentolamine은 α -受容體를 遮斷하는데 충분한 量임은 여러 分野에서 증명되어 있다³⁰⁾.

側腦室內의 bethanidine이 mineral corticoid hormone인 aldosterone이나 抗利尿 hormone인 vasopressin과 같은 內因性物質의 分泌를 促進시켜 抗利尿作用을 나타낼 가능성도 있으나, 이런 경우에는 phentolamine에 의하여 影響을 받지 않을 뿐아니라 腎臟에 대한 作用 樣相도 本實驗과는 相異하게 나타날 것이다. 다시 말하면 aldosterone의 分泌增加인 경우, 遠位部에 있는 Na^+ -K-pump의 작용을 促進시켜 Na^+ 排泄량의 減少와 K^+ 배설량의 증가가 나타나면서 減尿現象이 올 것이고³¹⁾ vasopressin의 分泌增加의 경우에는 尿量의 감소와 Na^+ 배설량의 증가가 나타날 것이며³²⁾ 어느 경우에서나 糸絨體濾過率이나 腎血流量에는 變化를 가져오지 않을 것이다. 그러나 本研究에는 그런 현상이 나타나지 않았으므로 그런 內因性物質과의 關聯性은 극히 희박하다.

結 果

家兔의 側腦室內에 bethanidine 0.1~0.3mg/kg을 投與한 결과, 0.1mg/kg에서는 腎臟機能에 有意性인 變化가 없었으나 0.3mg/kg와 1.0mg/kg에서는 尿量의 현저한 감소와 더불어 糸絨體濾過率 및 腎血流量이 감소하였고 나아가 尿中 Na^+ 및 K^+ 의 排泄量도 감소하였다.

phentolamine 靜脈內 處理後, 側腦室內의 bethanidine 0.3mg/kg의 尿量 減少現象은 나타나지 않았으며 이에 비례하여 尿中 Na^+ 및 K^+ 의 排泄量의 減少現象도 나타나지 않았다. 그러나 系

毬體濾過率과 腎血流量의 減少現象은 時間만 短縮되었을뿐 여전히 有意性인 감소를 나타내었다. 以上の 결과로 보아 bethanidine 은 中樞를 통하여 腎臟機能에 影響을 미쳐 抗利尿의 作用하였으며 이는 phentolamine 의 影響을 받는 交感神經興奮作用外에 他기전이 介在하고 있는 것으로 사료되었다.

文 獻

1. A. L. A. Boura and A. F. Green, *Brit. J. Pharmacol.*, **20**, 36(1963).
2. A. L. A. Boura, F. C. Copp, A. F. Green, H. F. Hodoson, G. K. Ruffell, M. F. Sim, E. Walton and E. M. Grivsky, *Nature (London)*, **191**, 92(1961).
3. 金基煥, 本誌, **22**, 148(1978).
4. 高錫太, 本誌, **22**, 138(1978)
5. L. S. Goodman and A. Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 5th ed., Macmillan Publishing Co., Inc., New York, **1975**, p. 553.
6. R. A. Phillips, In; *Quantitative Clinical Chemistry*, Vol. 2, Methods, edited by J. P. Peters and D. D. van Slyke, Baltimore, Williams & Wilkins, **1944**.
7. H. W. Smith, N. Finkelstein, L. Aliminos, B. Crawford, and B. Graber, *J. Clin. Invest.*, **24**, 388 (1954)
8. L. S. Goodman and A. Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 5th ed., Macmillan Publishing Co., Inc., New York, **1975**, p. 542.
9. W. E. Jacobson, J. E. Hammersten and B. I. Heller, *J. Clin. Invest.*, **30**, 1503(1951).
10. P. Kruhoffer, J. H. Thaysen and N. A. Thorn, *Handbuch d. exp. pharmakol.*, XIII, Springer(Berlin), **1960**.
11. D. Regoli and R. Gauthier, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **49**, 608(1971).
12. R. F. Pitts, *Physiology of the Kidney and Body Fluids*, Yearbook Medical Publishing Co., Chicago, 3rd ed., **1974**, p. 167.
13. G. J. Dickinson and R. Yu, *Circulation Res. Suppl.*, **20 & 21**, II-157-II-165(1967).
14. W. B. Severs, J. Summy-Long, J. S. Taylor and J. D. Connor, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **174**, 27 (1970)
15. A. C. Corcoran and I. H. Page, *J. exp. Med.*, **78**, 762(1943)
16. O. C. McKenna, E. T. Angelokos, *Circulation Res.*, **22**, 345(1968).
17. *Ibid*, **23**, 645(1948).
18. R. F. Pitts, *Physiology of the Kidney and Body Fluids*, Yearbook Medical Publishing Co., Chicago, 2nd ed., **1968**, p. 20.
19. J. R. Gill, Jr. and A. G. T. Caster, *Am. J. Physiol.*, **223**, 1201(1972).
20. G. L. Slick, A. J. Aguilera, E. J. Zambraski, G. F. DiBona and G. F. Kaloyanides, *Am. J. Physiol.*, **229**, 60(1975).
21. E. Bello-Reuss, D. L. Trevino and C. W. Gottschalk, *J. Clin. Invest.*, **57**, 1104(1976).
22. P. Bencsath, J. P. Bonvalet and C. DeRouffignac, Tubular factors in denervation diuresis and natriuresis. in. *Recent Advances in Renal Physiology. International Symposium on Renal Handling of Sodium*. Basel. Karger, **1972**, p. 96.
23. W. D. Blake and A. N. Jurf, *J. Physiol., London*, **196**, 65(1968).
24. J. P. Bonjour, P. C. Churchill and R. L. Malvin, *J. Physiol. London*, **204**, 571(1969).

25. E. Bello-Reuss, R. E. Colindress, E. Pastoriza-Munoz, R. A. Mueller and C. W. Gottschalk, *J. Clin. Invest.*, **56**, 208(1975).
26. J. R. Gill, Jr. and A. G. T. Caster, *J. Clin. Invest.*, **50**, 112(1971).
27. H. Valtin, *Renal function: Mechanisms Preserving Fluid and Solute*, Little, Brown & Co., Boston, **1973**, p. 89.
28. B. Andersson, M. F. Dallman and K. Olsson, *Acta Physiol. Scand.*, **75**, 496(1969).
30. R. P. Ahlquist, *Am. J. Physiol.*, **153**, 586(1948).
31. L. S. Goodman and A. Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 5th ed., Macmillan Publishing Co., Inc., New York, **1975**, p. 1482
32. R. F. Pitts, *Physiology of the Kidney and Body Fluids*, Yearbook Medical Publishing Co., 2nd ed., **1968**, p. 116.
33. W. P. Anslow and L. G. Wesson, *Am. J. Physiol.*, **182**, 561(1955).