

側腦室內 Naloxone 의 家兔腎機能에 미치는 影響

全南大學校 醫科大學 藥理學教室

崔 峰 奎 · 鞠 永 棕

= Abstract =

Influence of Intracerebroventricular Naloxone on the Renal Function of the Rabbit

Bong Kyu Choi and Young Johng Kook

Department of Pharmacology, Chonnam University Medical School, Kwangju, Korea

As it has been reported that opioids such as morphine and methionine-enkephalin induced antidiuresis and antinatriuresis along with decrease in renal hemodynamics when given intracerebroventricularly (ivt), the renal action of ivt naloxone, a pure antagonist of morphine, and its influence upon the morphine action were investigated in this study.

Less than 0.3 $\mu\text{M}/\text{kg}$ naloxone ivt did not change renal function. 1 $\mu\text{M}/\text{kg}$ ivt tended to increase urine flow rate and induce transient natriuresis. 3 $\mu\text{M}/\text{kg}$ ivt produced transient natriuresis. 3 $\mu\text{M}/\text{kg}$ ivt produced marked diuresis and natriuresis without any changes of renal hemodynamics. 10 $\mu\text{M}/\text{kg}$ ivt produced significant increases of urine flow rate and excretion of sodium without any changes of renal hemodynamics.

Morphine 0.03 $\mu\text{M}/\text{kg}$ ivt produced marked decrement in renal hemodynamics along with decreases of water and sodium excretion, as previously shown by Kang¹²⁾. These effects of ivt morphine were completely abolished by the pretreatment with 0.3 $\mu\text{M}/\text{kg}$ naloxone.

These observations provide further evidence that opiate receptors and endorphins in the brain might play an important role in the center-mediated regulation of the renal function in the rabbit.

緒 論

腎臟의 機能은 中樞神經系로부터 神經經路를 通하거나 內因性 物質을 通하여 密接하게 調節을 받고있음은 周知의 事實이다. 體液의 滲透壓의 變動, 또는 容量의 變動에 따른 抗利尿 ฮอร์โมน의 分泌調節¹⁾, 또는 Renin-Angiotensin 系의 調節²⁾ 以外에도 Na 排泄에 hypothalamus가 關聯이 있다는 觀察^{3,4,5)}이 報告된 바 있고 또 여기에는 cholinergic mechanism이 關聯되어 있다고 報告⁶⁾된 바 있다.

本教室에서도 norepinephrine⁷⁾, dopamine⁸⁾, acet-

ylcholine⁹⁾ 등의 neurotransmitter, 그 외에 5-hydroxytryptamine, histamine, oxytocin, hydrocortisone, angiotensin, prostaglandin⁹⁾ 등의 腦中에서 發見된 內因性 物質을 側腦室內로 直接投與하면 腎臟機能에 큰 變動이 有을 觀察하였으며 이들의 腦中에서의 役割에 關해서 追求한 바 있다.

한편 最近腦中에 opiate receptor가 存在함이 알려졌으며 이들과 結合하는 두가지 pentapeptide가 發見¹¹⁾되어 이들 endogenous morphine-like substances (endorphins)의 生理的 役割, 그리고 opiate receptor의 役割에 關해서 널리 追求되고 있으며 差¹⁰⁾은 中樞를 통한 腎臟機能의 調節에 있어서의 이들의 役割을 追求

Table 1. Effects of naloxone 0.3 μ M/kg ivt. on the renal function of the rabbit

	Control	0'-10'	10'-20'	20'-40'	40'-60'	60'-80'
Vol (ml/min)	0.20±0.03	0.19±0.02	0.20±0.03	0.17±0.02	0.16±0.03	0.18±0.01
C _{cr} (ml/min)	6.26±1.98	6.65±0.56	7.16±0.88	6.96±0.92	6.79±1.02	8.33±0.90
C _{PAH} (ml/min)	15.5 ±1.6	15.3 ±1.8	17.3 ±2.6	15.4 ±2.2	14.4 ±2.1	17.8 ±1.8
FF (%)	42.0 ±2.5	45.7 ±3.2	44.6 ±3.0	47.3 ±2.4	48.5 ±1.8	46.9 ±2.1
U _{Na} V (μ Eq/min)	7.6 ±3.1	8.0 ±2.0	7.9 ±1.7	6.6 ±1.9	5.8 ±1.8	6.1 ±1.6
Reab _{Na} (%)	99.07±0.31	98.95±0.29	99.07±0.20	99.23±0.22	99.31±0.35	99.33±0.23
U _K V (μ Eq/min)	5.5 ±0.8	6.0 ±0.9	6.0 ±0.9	6.0 ±0.9	5.4 ±0.9	6.3 ±0.5
Cosm (ml/min)	0.39±0.05	0.41±0.05	0.41±0.05	0.42±0.05	0.39±0.06	0.47±0.04
T ^c H ₂ O (ml/min)	0.20±0.04	0.22±0.03	0.21±0.02	0.25±0.05	0.24±0.04	0.30±0.03

Mean±S.E. from 8 experiments. Vol=urinary flow rate; C_{cr}, C_{PAH} and Cosm are clearances of creatinine, para-amino-hippuric acid and osmolar substances, resp.; U_{Na}V and U_KV are excreted amounts of sodium and potassium; Reab_{Na} is fraction of filtered sodium reabsorbed in the tubule; T^cH₂O is reabsorption of osmotically free water; FF=filtration fraction.

Table 2. Effect of naloxone 1 μ M/kg ivt. on the renal function of the rabbit

	Control	0'-10'	10'-20'	20'-40'	40'-60'	60'-80'
Vol (ml/min)	0.25±0.05	0.27±0.05	0.29±0.05	0.28±0.03	0.24±0.06	0.22±0.04
C _{cr} (ml/min)	5.77±0.98	6.96±1.10	7.41±1.52	6.89±0.89	5.43±0.69	6.11±1.02
C _{PAH} (ml/min)	15.1 ±2.5	16.5 ±2.4	16.4 ±2.8	15.5 ±2.2	12.1 ±1.6	13.9 ±2.5
FF (%)	38.7 ±2.5	42.2 ±1.9	44.1 ±2.0	46.1 ±3.8	45.7 ±2.6	44.5 ±2.2
U _{Na} V (μ Eq/min)	12.3 ±3.7	12.6 ±4.0	13.9 ±2.4	14.5 ±5.5	15.1 ±4.8	16.5 ±5.2
Reab _{Na} (%)	97.91±0.91	98.12±0.87	97.90±0.90	98.18±0.57	97.81±0.58	97.49±1.14
U _K V (μ Eq/min)	6.4 ±1.3	7.1 ±1.3	7.7 ±1.2	7.8 ±1.8	6.8 ±1.6	6.6 ±1.3
Cosm (ml/min)	0.44±0.07	0.48±0.05	0.57±0.07	0.57±0.09	0.52±0.09	0.51±0.07
T ^c H ₂ O (ml/min)	0.19±0.06	0.21±0.06	0.27±0.08	0.29±0.08	0.28±0.06	0.30±0.05

Mean±S.E. from 6 experiments. Legends are as in Table 1.

Table 3. Effects of naloxone 3 μ M/kg ivt. on the renal function of the rabbit

	Control	0'-10'	10'-20'	20'-40'	40'-60'	60'-80'
Vol (ml/min)	0.20 \pm 0.03	0.21 \pm 0.05	0.30 \pm 0.05	0.38 \pm 0.10	0.29 \pm 0.06	0.21 \pm 0.02
C _{cr} (ml/min)	6.76 \pm 1.12	7.19 \pm 1.49	7.49 \pm 0.98	7.33 \pm 1.02	7.03 \pm 0.98	6.68 \pm 1.01
C _{PAH} (ml/min)	16.6 \pm 2.1	17.0 \pm 3.2	17.8 \pm 2.3	16.6 \pm 2.0	16.1 \pm 1.7	15.1 \pm 1.7
FF (%)	40.0 \pm 2.3	41.5 \pm 2.1	42.4 \pm 2.0	43.7 \pm 1.6	43.1 \pm 1.8	43.2 \pm 2.4
U _{Na} V (μ Eq/min)	12.0 \pm 2.8	15.8 \pm 6.0	23.1 \pm 7.6	25.8 \pm 7.9	16.6 \pm 7.2	12.6 \pm 3.4
Reab _{Na} (%)	98.31 \pm 0.52	98.04 \pm 0.52	97.39 \pm 0.88	96.63 \pm 1.28	97.72 \pm 1.32	98.07 \pm 0.82
V _K V (μ Eq/min)	5.8 \pm 0.6	6.2 \pm 1.1	7.6 \pm 0.7	7.7 \pm 0.6*	6.9 \pm 0.9	6.5 \pm 0.5
Cosm (ml/min)	0.49 \pm 0.04	0.63 \pm 0.11	0.63 \pm 0.09	0.70 \pm 0.07*	0.59 \pm 0.07	0.55 \pm 0.04
T ^c H ₂ O (ml/min)	0.29 \pm 0.04	0.40 \pm 0.07	0.34 \pm 0.06	0.34 \pm 0.07	0.31 \pm 0.05	0.34 \pm 0.04

Mean \pm S. E. from 7 experiments. Legends are as in table 1. * = p<0.05.

Table 4. Effect of naloxone 10 μ M/kg ivt. on the renal function of the rabbit

	Control	0'-10'	10'-20'	20'-40'	40'-60'	60'-80'
Vol (ml/min)	0.16 \pm 0.03	0.22 \pm 0.04	0.32 \pm 0.06*	0.33 \pm 0.05*	0.24 \pm 0.04	0.20 \pm 0.04
C _{cr} (ml/min)	6.04 \pm 0.51	6.89 \pm 0.88	7.21 \pm 0.95	7.20 \pm 0.39	6.61 \pm 0.66	6.36 \pm 0.63
C _{PAH} (ml/min)	18.3 \pm 2.0	18.6 \pm 2.8	18.5 \pm 2.3	18.2 \pm 1.1	17.1 \pm 1.9	16.4 \pm 1.7
FF (%)	34.1 \pm 2.2	38.2 \pm 3.1	39.0 \pm 2.2	39.8 \pm 2.2	39.0 \pm 1.0	39.0 \pm 1.7
U _{Na} V (μ Eq/min)	5.5 \pm 3.2	8.5 \pm 3.9	16.2 \pm 5.7	22.2 \pm 7.1*	15.3 \pm 4.6	11.5 \pm 3.5
Reab _{Na} (%)	99.39 \pm 0.32	98.97 \pm 0.46	98.26 \pm 0.61	97.79 \pm 0.69	98.42 \pm 0.46	68.78 \pm 0.33
U _K V (μ Eq/min)	5.8 \pm 0.9	6.9 \pm 0.9	8.9 \pm 1.1	10.4 \pm 0.8**	8.6 \pm 1.0*	7.9 \pm 1.1
Cosm (ml/min)	0.41 \pm 0.05	0.46 \pm 0.07	0.56 \pm 0.07	0.69 \pm 0.07	0.57 \pm 0.07	0.54 \pm 0.08
T ^c H ₂ O (ml/min)	0.25 \pm 0.02	0.23 \pm 0.06	0.24 \pm 0.09	0.34 \pm 0.05	0.33 \pm 0.04	0.34 \pm 0.04

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Legends are as in table 1. * = p<0.05, ** = p<0.01.

Table 5. Effect of morphine 0.03 μM/kg ivt. on the renal function of the rabbit

	Control	0'-10'	10'-20'	20'-40'	40'-60'	60'-80'
Vol(ml/min)	0.21±0.03	0.15±0.03	0.12±0.03*	0.11±0.03*	0.10±0.02*	0.08±0.02**
C _{cr} (ml/min)	8.63±0.56	6.42±6.09*	6.08±1.04	4.94±1.09*	4.38±1.14**	4.17±1.20**
C _{PAH} (ml/min)	18.6 ±2.2	13.4 ±2.1	12.3 ±2.8	11.1 ±3.4	9.4 ±2.7*	8.5 ±2.9*
FF(%)	46.2 ±4.0	51.5 ±6.9	53.3 ±6.5	50.3 ±4.7	50.8 ±3.6	56.7 ±5.8
U _{Na} V(μEq/min)	2.3 ±0.6	1.0 ±0.2	1.0 ±0.3	0.8 ±0.3*	0.6 ±0.2*	0.6 ±0.4*
Reab _{Na} (%)	99.7 ±0.09	99.9 ±0.03	99.9 ±0.07	99.9 ±0.03	99.9 ±0.04	99.9 ±0.04
U _K V(μEq/min)	5.7 ±0.4	5.0 ±0.9	4.2 ±1.1	3.3 ±1.2	2.9 ±1.2*	2.9 ±1.4
Cosm(ml/min)	0.43±0.04	0.42±0.04	0.32±0.06	0.29±0.11	0.29±0.13	0.27±0.12
T ³ H ₂ O(ml/min)	0.23±0.04	0.25±0.03	0.20±0.04	0.18±0.05	0.18±0.05	0.15±0.05

Mean±S.E. from 6 experiments. Legends are as in table 1. * = p<0.05, ** = <0.01.

Table 6. Effect of morphine 0.03μM/kg ivt. on the renal function of the naloxone 0.3 μM/kg (ivt.) treated rabbit

	Control	0'-10'	10'-20'	20'-40'	40'-60'	60'-80'
Vol(ml/min)	0.22±0.02	0.22±0.04	0.23±0.03@	0.18±0.05	0.19±0.05	0.18±0.5
C _{cr} (ml/min)	7.24±0.60	6.06±0.80	6.74±0.62	5.68±1.00	6.59±1.15@	6.12±1.11
C _{PAH} (ml/min)	16.3 ±2.0	13.4 ±1.9	15.7 ±2.3	12.5 ±2.9	15.4 ±4.0	14.6 ±4.1
FF(%)	46.1 ±2.8	46.0 ±4.2	45.4 ±3.2	49.4 ±3.9	49.8 ±4.9	48.5 ±4.6
U _{Na} V(μEq/min)	4.1 ±1.1	6.1 ±2.3	6.2 ±2.1@	5.7 ±2.6	5.9 ±2.8	6.2 ±3.1
Reab _{Na} (%)	99.53±0.13	99.27±0.24@	99.26±0.19@	99.20±0.26@	99.47±0.26	99.32±0.33
U _K V(μEq/min)	5.9 ±1.0	5.8 ±1.5	6.6 ±1.5	5.7 ±1.8	5.7 ±1.5	4.4 ±1.3
Cosm(ml/min)	0.55±0.04	0.56±0.10	0.56±0.06@	0.46±0.09	0.56±0.09	0.45±0.09
T ³ H ₂ O(ml/min)	0.32±0.03	0.33±0.06	0.34±0.03@	0.28±0.05	0.35±0.05@	0.27±0.29

Mean±S.E. from 7 experiments. Significance of difference from corresponding values of control experiment are indicated as @ (= p<0.05).

코자 morphine 을 直接 側腦室內로 投與하여 腎臟機能의 變動을 檢索하여, morphine 은 ADH 의 遊離¹³⁾ 以外에도 神經을 通하여 腎血流量學의 減退와 同時에 抗利尿, Na 排泄減少를 招來함을 밝힌바 있으며, 閱¹⁴⁾ 은 methionine-enkephaline 을 側腦室內로 投與하여 腎機能에 미치는 影響이 morphine 의 作用과 類似함을 밝혔다.

本研究에서 著者들은 opiate의 pure antagonist 로 알려진 naloxone(N-allyl-noroxymorphone)을 側腦室內로 投與하였을때 腎機能에 어떠한 變動이 오는가 를 觀察하여 中樞를 통한 腎臟機能의 調節에 있어서 endorphins 의 生理的 役割을 究明코자 하였으며, 더 나아가 morphine 作用에 對하여는 어떤 影響을 미치는 가를 알고자 하였다.

實驗材料 및 方法

實驗에는 體重 1.6~2.5 kg 의 成熟家兎를 性의 區別 없이 使用하였다.

麻醉는 1 g/kg urethane 의 皮下注射로 行하였으며, 토끼를 背位로 固定하여 頸部를 露出 切開하여 氣管에 카누레를 넣어 呼吸을 容易케하고 一側 頸靜脈에다가 polyethylene(PE)管을 넣어 Harvard infusion pump 에 連結하여 注液하였다. 注入液은 3% glucose 와 0.6% NaCl 溶液에 creatinine 및 PAH 를 適宜한 量만큼 녹혀 0.5 ml/min 의 速度로 注入하였다. 이어 下腹部를 正中線을 따라 切開하여 膀胱을 露出外轉한 뒤 兩側의 輸尿管에다가 各各 No. 50의 PE管을 넣어 小試驗管에 集尿하였다.

側腦室內에 藥物을 注入하는 方法은 文¹⁵⁾에 따랐다. 即 토끼를 腹位로 바꾸어 固定하고 頭皮를 正中線에 따라 切開하여 頭頂骨을 露出し킨 다음 左手로 動物의 頭部를 固定하고 後頭結節로부터 前方으로 1.5 cm, 側方으로 0.5 cm 되는 部位에 直徑 1.5 mm 의 송곳을 45°의 角度로 前內方으로 約 3 mm 前進시켜 硬腦膜을 찢었다. 이어 外徑 1.5 mm, 길이 約 3 cm 의 PE管 으로된 카누레를 穿孔된 자리에 挿入하면 腦脊髓液이 올라오며 搏動을 볼 수 있었다. 藥物의 投與는 容量을 0.2 ml 以內로 하여 0.25 ml 注射器로 注入한 다음 카누레를 막아 逆流을 防止하였다. 實驗後에는 少量의 methylene blue 液을 側腦室內에 注入한 다음 곧 動物을 犧牲시켜 冠狀縫合을 따라 頭蓋를 除去 腦室을 切開하여 카누레의 位置를 確認하였다.

注液을 始作한지 3~4時間後에 尿量이 增加하여 一

定해지던 2~3회의 10分間격의 對照集尿期를 둔 다음 側腦室內로 藥物을 投與하고 4~5회의 集尿를 하였다. 每集尿期의 中間에 一側股動脈에 挿入하여 heparin-saline(400 u/ml)으로 채워둔 PE管으로부터 採血하여 即時遠沈, 血漿을 分離, 尿試料과 함께 分析에 供하였다.

Creatinine 의 定量分析은 Phillips¹⁶⁾의 方法에 따랐고 PAH 는 Smith 等¹⁷⁾의 方法에 依하였으며 Na, K 는 flame-photometry 로써 osmolality 는 “Advanced” osmometer 로써 測定하였다.

Naloxone 은 naloxone HCl 로서 美國 Endo Laboratories 會社에서 寄贈받아 使用하였고, morphine 은 morphine HCl 로써 三省製藥社의 것을 使用하였으며 投與量은 mole(M)로 表示하였다.

實驗結果

I. Naloxone 投與時的 效果

側腦室內로 naloxone 0.3 μ M/kg (=100 μ g/kg)을 投與한 實驗 8例의 成績을 第1表에 綜合하였다.

尿量(Vol)은 投藥後 對照值에서 別다른 變動이 없었으며 腎血流(C_{PAH}) 및 絲球體濾過率(C_{cr})도 變動이 없었으며 濾過分割(FF)도 變動이 없어 腎血流量學에 對한 影響이 없음을 알 수 있다, 이때 尿中 Na 와 K 의 排泄量에도 變化가 없어 이들 電解質의 排泄을 反映하는 C_{osm}도 變動이 없었으며 遊離水分의 再吸收(T_cH₂O)도 變動이 없었다. 即 naloxone 0.3 μ M/kg 의 投與로는 腎機能에 어떠한 變化를 招來치 않음을 알 수 있다.

다음에 投與量을 約 3倍올려 1 μ M/kg (=300 μ g/kg)을 投與한 實驗 6例의 綜合成績을 第2表에 表示하였다.

尿量은 投藥後 10~20分에 20%의 增加를 보였으나 統計的인 有意성은 없었으며 絲球體濾過率, 腎血流는 投藥後 20分에 各各 30, 10% 增加를 나타내었으며, 尿中排泄되는 Na 와 K 역시 增加의 傾向을 나타내었다. 遊離水分의 再吸收 또한 增加의 傾向을 나타내었다.

다음에 投與量을 다시 約 3倍올려 3 μ M/kg (=1mg/kg)을 投與하여 보았다. 第3表는 7例의 實驗成績을 綜合한 것이다.

尿量은 對照值 0.20 ml/min 에서 投藥後 20~40分에 約 倍에 達하는 顯著한 增加를 보였으나 個體差가 커서 統計的인 有意성은 없었다. 絲球體濾過率 및 腎血流은 別다른 變動이 없었으며, 濾過分割 또한 別 變動이

없었다. 尿中排泄되는 Na 는 對照值 $12 \mu\text{Eq}/\text{min}$ 에서 投藥後 10~20분에 $23.1 \mu\text{Eq}/\text{min}$ 로, 20~40분에는 $25.8 \mu\text{Eq}/\text{min}$ 로 約 2배에 達하는 增加를 보였으며 細尿管에서의 Na 의 再吸收率도 對照值 98.31%에서 投藥後 20~40분에 96.63%로 1.7%의 減少를 보였으나 統計的인 有意性은 없었다. 尿中排泄되는 K도 投藥後 20~40분에 對照值 $5.8 \mu\text{Eq}/\text{min}$ 에서 $7.7 \mu\text{Eq}/\text{min}$ 로 有意한 增加를 나타내었으며, Cosm도 投藥後 20~40분에 對照值 $0.49 \text{ ml}/\text{min}$ 에서 $0.70 \text{ ml}/\text{min}$ 로 約 40%의 有意한 增加를 나타내었다. 遊離水分의 再吸收는 投藥後 增加의 傾向이 있었다.

다음 投與量을 더 올려 $10 \mu\text{M}/\text{kg}$ (= $3 \text{ mg}/\text{kg}$)을 投與하여 보았다. 第4表는 이와같은 實驗 6例의 成績을 綜合한 것이다.

尿量은 對照值 $0.16 \text{ ml}/\text{min}$ 에서 投藥後 10~20분에 $0.32 \text{ ml}/\text{min}$ 로 2배, 20~40분에는 $0.33 \text{ ml}/\text{min}$ 로 역시 2倍以上의 有意한 增加를 나타내었으나, 腎血流는 投藥後 減少의 傾向을, 糸絨體濾過率은 若干增加의 傾向을 보여 濾過分劃 또한 增加의 傾向이 있었다. 尿中

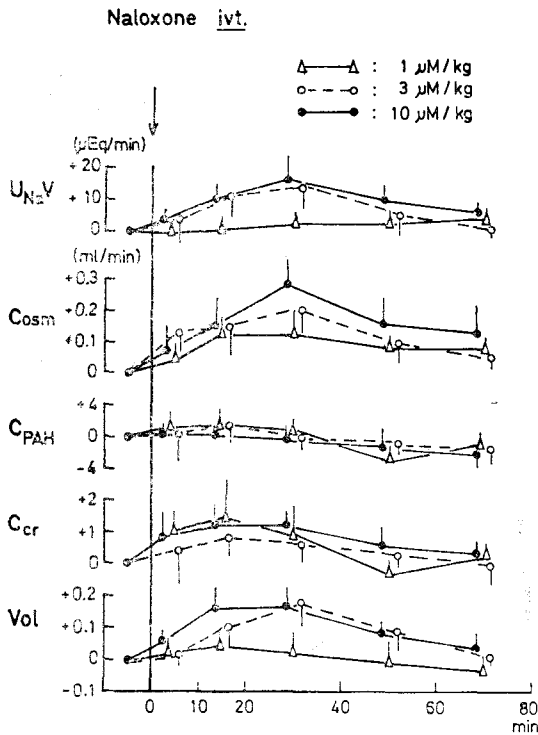


Fig. 1. Influence of intracerebroventricular naloxone on the renal function of the rabbit. Mean changes from the values of control periods and one standard error are depicted.

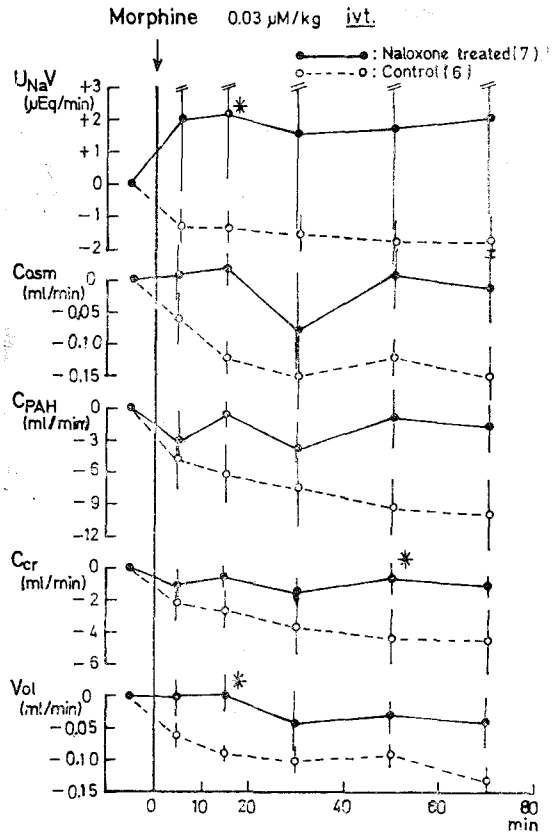


Fig. 2. Influence of naloxone pretreatment on the renotropic action of the intracerebroventricular morphine. Mean changes from the values of control periods and standard errors are depicted. Asterisks indicate significant difference between corresponding values of both groups ($p < 0.05$).

에 排泄되는 Na 는 投藥後 增加하여 20~40분에는 對照值 $5.5 \mu\text{Eq}/\text{min}$ 에서 $22.2 \mu\text{Eq}/\text{min}$ 로 約 3배에 達하는 顯著한 增加를 나타내었으며 K역시 20~40분에 $10.4 \mu\text{Eq}/\text{min}$ 로 對照值 $5.8 \mu\text{Eq}/\text{min}$ 에서 約 80%, 40~60분에는 $8.6 \mu\text{Eq}/\text{min}$ 로써 約 50%의 有意한 增加를 나타내었으며 Cosm 역시 增加의 傾向을 보여 20~40분에는 約 70%의 增加를 보였다. 第1圖에는 以上の 結果를 圖示하였다. 여기서는 投藥後의 腎機能變動을 比較하기 爲하여 對照值로 부터의 增減으로 圖示하였다.

여기에서 알 수 있듯이 尿量에 있어서는 $1 \mu\text{M}/\text{kg}$ 投與로는 一時的인 若干의 增加後 곧 回復되었으며 投與

量的 增加에 따라 效果가 뚜렷하여 $3 \mu\text{M}/\text{kg}$, $10 \mu\text{M}/\text{kg}$ 投與時에는 尿量の 顯著한 增加를 볼 수 있다. 腎血流는 別로 變動이 없었으며 絲球體濾過率은 세量에서 다 共히 投藥後 一時的인 增加의 傾向이 있었을 뿐이며 尿中排泄되는 Na와 Cosm의 變動은 尿量の 變動과 비슷한 양상을 나타내었다.

II. Morphine 投與時的 效果

側腦室에 morphine $0.03 \mu\text{M}/\text{kg}$ ($= 10 \mu\text{g}/\text{kg}$)을 投與하여 腎機能의 變化를 觀察하였다. 第5表는 이와같은 實驗 6例의 成績을 綜合한 것이다.

尿量은 對照值 $0.21\text{ml}/\text{min}$ 에서 投藥後 즉시 減少하여 10分以後부터는 有意하게 減少하였으며 $60 \sim 80$ 分에는 高度로 有意한 減少를 보였고 腎血流는 $18.6 \text{ml}/\text{min}$ 의 對照值로 부터 投藥後 곧 減少하기 始作하여 60分以後에는 8.5 로 對照值의 46% 로 減少하였으며 絲球體濾過率도 $8.63 \text{ml}/\text{min}$ 의 對照值로부터 곧 減少하여 60分後에는 4.17 로 對照值의 48% 로 減少하였다. 濾過分割은 上昇의 傾向을 보였으며 Na의 排泄量도 顯著한 減少를, K排泄量도 對照值의 約半으로 有意한 減少를 나타내었다. Cosm 및 $\text{T}^{\circ}\text{H}_2\text{O}$ 도 減少의 傾向을 나타내었다.

III. Morphine의 效果에 미치는 Naloxone의 影響

다음에 morphine의 效果에 naloxone이 어떠한 影響을 미치는가를 알기 爲하여 naloxone 그 自體로써 腎機能에 別로 變化를 招來하지 않았던 量인 $0.3 \mu\text{M}/\text{kg}$ 을 側腦室內로 投與 2回의 對照集尿後 morphine $0.03 \mu\text{M}/\text{kg}$ 을 投與하여 腎機能의 變動을 觀察하였다. 6表는 이와같은 實驗 7例의 成績을 綜合한 것이다.

尿量은 投藥後 變動이 별로 없었으며 絲球體濾過率, 腎血流는 減少의 傾向이 있었으나 甚하지는 않았으며, 尿中 排泄되는 Na는 morphine 投與後 增加의 傾向이 있었으며 K역시 增加의 傾向을 나타내었다. Cosm과 $\text{T}^{\circ}\text{H}_2\text{O}$ 는 投藥後 別로 變動이 없었다.

第2圖에는 morphine 단독投與時的 腎機能의 變化와 naloxone 前處置後 morphine 投與時 腎機能의 變動을 함께 圖示한 것이다. 여기에서 알 수 있듯이 morphine 단독投與時的 甚한 抗利尿와 腎血流量學의 減退, 그리고 電解質排泄의 減少가 naloxone 前處置後에는 전혀 나타나지 않았으며 兩群間에 有意한 差가 있음을 알 수 있다.

考 按

本研究의 結果로 opiates의 “pure antagonist”로 알려진 naloxone을 家兔의 側腦室內로 投與하였을 때 腎臟에 對하여 利尿效果와 natriuresis를 招來함을 알 수 있으며, 또 naloxone 前處置는 側腦室內 morphine의 腎機能에 미치는 影響을 完全히 遮斷함을 알 수 있었다.

Naloxone은, $0.3 \mu\text{M}/\text{kg}$ ($= 100 \mu\text{g}/\text{kg}$) 以下の 量에서는 腎機能에 別다른 變化를 招來치 않았으나, $1 \mu\text{M}/\text{kg}$ 投與時에는 若干의 尿量の 增加와 Na排泄의 增加 그리고 Cosm의 增加의 傾向이 있었다. 量을 더 올려 $3 \mu\text{M}/\text{kg}$ 投與時에는 腎血流量學에 別變動이 없이 顯著한 尿量の 增加가 있었으며 細尿管에서의 Na再吸收率의 減少와 함께 Na排泄의 增加가 顯著하였으며 아울러 K의 有意한 排泄의 增加와 Cosm의 有意한 增加가 있었다. 量을 더 올려 $10 \mu\text{M}/\text{kg}$ 을 投與하였을 때 도 尿量 및 電解質排泄의 顯著한 增加가 있었으며 이때의 效果는 $3 \mu\text{M}/\text{kg}$ 投與時的 效果와 비슷하였으나 效果의 出現은 더욱 빨랐다. 即 naloxone 效果는 投與量에 比例하여 增大됨을 볼 수 있었다.

側腦室內 naloxone의 利尿效果는 腎血流量學의 改善에 依한 것이 아니고 細尿管機能의 變動에 由來함을 알 수 있으며 더 나아가 ADH作用의 抑制 같은 水分再吸收의 減少가 아니라 電解質再吸收의 減少에 따르는 尿量の 增加가 그 機轉임을 알 수 있다. 그러나 側腦室內로 投與한 naloxone이 細尿管에 있어서의 Na再吸收를 抑制하는 詳細한 機轉에 關해서는 確實한 證據가 없으며 神經路를 통한 影響, 或은 腦에서 遊離되는 “Natriuretic factor”等^{18,19}의 關與의 可能性이 있으며 이는 앞으로 더 追求할 問題이다.

다음 姜¹²이 報告한 바와 같이 morphine $0.03 \mu\text{M}/\text{kg}$ ($= 10 \mu\text{g}/\text{kg}$)을 側腦室內로 投與하면 甚한 腎血流量學의 減退와 이에 따른 抗利尿와 電解質 및 水分排泄의 減少가 招來되었다. 그러나 이와같은 作用은 naloxone $0.3 \mu\text{M}/\text{kg}$ 前處置後에는 完全히 消失됨을 觀察하였다. 即 中樞의 morphine receptor에 對한 morphine의 作用을 naloxone이 完全히 拮抗함을 알 수 있었다.

Opiate receptor가 腦중에 널리 分布되어 있음은 이미 알려진 事實^{20,21}이었으나 이들 receptor의 生理的 役割에 關하여는 뚜렷한 知見을 얻지 못하고 있던바 最近 Hughes等¹¹에 依하여 opiate receptor와

結合하는 두가지 pentapeptide(enkephalin)가 腦中에 存在한다는 事實이 밝혀진 以來, 여러가지 morphinomimetic peptide들이 계속 腦에서 抽出^{22,23}되어 이들 內因性 morphine 系物質들(endorphins)과 opiate receptor와의 關係, 이들의 生理的 役割, 그리고 opiate receptor의 性質等에 關하여 여러 方面으로 研究가 활발히 進行되고 있다.

Naloxone(N-allyl-noroxymorphone)은 morphine의 類似體로서 morphine의 17位置의 CH₃基 代身에 allyl基를, 6位置에 ketone基를 가지고 있으며 이는 nalorphine等과는 달리 agonist 効果는 없고 純粹한 antagonist 效果만을 갖고 있으며 addiction의 診斷과 治療의 目的으로 使用되는 藥物²⁴이다.

中樞를 통한 morphine 또는 endorphins의 作用에 對하여 naloxone이 큰 影響을 미치는 것이 여러 方面으로 觀察되었다. 即 Gori等²⁵은 側腦室內로 投與한 morphine의 腸運動에 미치는 效果가 naloxone에 依해 抑制됨을 밝혔고, Fuxe等²⁶은 endorphins가 中樞에서 血壓調節에 있어 重要한 役割을 하는데 naloxone自體로는 血壓에 아무런 影響을 미치지 않으나 naloxone 前處置時 endorphin의 作用을 遮斷함을 밝혔으며, Corda等²⁷은 enkephalin이 dopamine의 合成을 促進시키는데 naloxone 前處置에 依하여 이러한 作用이 遮斷됨을 報告하였다. 此外 endorphins가 정신분열증과 密接한 關係가 있다는 報告²⁸以來 精神科의 領域에서도 中樞의 opiate receptor와 endorphins가 重要한 研究對象이 되어있으며 最近 Watson等²⁹은 정신분열증 患者에서 naloxone을 投與하던 幻聽이 크게 好轉된다고 報告하였다.

腎機能에 關하여서는 Huidobro²⁹는 morphine에 依한 抗利尿效果가 naloxone에 依해 遮斷된다고 하였고, Feldberg等³⁰은 白鼠에 있어서 腦內로 投與한 leucine-enkephalin의 抗利尿作用이 naloxone에 依해 拮抗됨을 밝힌바 있으며, 本敎室에서는 側腦室內 morphine의 抗利尿 作用¹²을 觀察報告한바 있으며 morphine의 “partial agonist or antagonist”인 nalorphine에 依하여 이 側腦室內 morphine의 腎臟作用이 拮抗됨을 報告³¹한바 있으며 또한 met-enkephalin의 腎臟機能에 미치는 效果도 觀察報告¹⁴하여 腎機能의 調節에 있어서 中樞의 opiate receptor와 endorphins의 關與를 示唆한 바 있다.

本研究의 結果는 naloxone自體로서도 大量에 있어서는 利尿作用을 示한다는 事實로 미루어 本來內因性으로 腦中에서 合成되는 enkephalins가 opiate rece-

ptor에 對하여 어떤 持續的이고 生理的인 影響을 미치고 있었고 抗利尿作用을 示하고 있었음을 示唆하는 것이다. 여기에 있어서 endorphins의 자세한 作用樣式에 關하여서는 示唆된 어떠한 證據는 없지만 endorphins는 脫水時 ADH遊離機能에 關與하고 있거나, 또는 natriuretic hormone의 遊離를 抑制하는 役割을 하고 있는 것으로 推測된다. 따라서 opiate receptor에 對한 specific, pure antagonist인 naloxone은 少量에 있어서는 아무 作用이 없으나 大量에 있어서는 opiate receptor에 對하여 endorphins와 相競하여 opiate receptor를 占領함으로써 endorphins의 效果即 抗利尿와 antinatriuresis가 遮斷되고 利尿 및 natriuresis가 나온 것이라 推測된다. 如何든 本研究의 結果는 腦中の opiate receptor와 endorphins가 腎機能 調節에 있어서 生理的 影響을 미치고 있음을 示唆한 것이다.

總 括

Morphine 또는 methionine-enkephalin 등 opioid peptide를 側腦室內로 投與하면 腎血流力學의 減退아울러 Na 및 水分排泄의 減少가 일어난다는 報告에 비추어 opiates의 pure antagonist인 naloxone을 側腦室內로 直接投與하여 腎臟機能에 어떠한 影響을 미치는가를 알고자 하였으며 더 나아가 morphine作用에 미치는 naloxone의 影響을 追求하여 보았다.

Naloxone을 家兔의 側腦室內로 0.3 μM/kg 以下の 投與時에는 腎機能의 各尺度에 별다른 變動을 일으키지 않았으며, 1 μM/kg 投與時에는 尿量 및 Na排泄의 增加의 傾向이 있었다. 3 μM/kg 投與時에는 尿量 및 Na排泄量의 顯著한 增加를 보였으며, 이와 並行하여 K排泄 역시 有意한 增加를 나타내었다. 10 μM/kg 投與時에는 有意한 尿量의 增加가 있었으며 尿中排泄되는 Na와 K 역시 有意한 增加를 나타내었으며 腎血流力學에는 有意한 變動을 볼 수 없었다.

Naloxone 前處置後에 morphine을 投與하였을 때는 側腦室內 morphine의 抗利尿作用은 完全히 遮斷되었다.

以上の 實驗成績은 腎機能의 調節에 있어서 中樞에 있는 opiate receptor와 endorphins(endogenous morphine-like substances)가 重要한 役割을 하고 있다는 것을 示唆하였다.

REFERENCES

- 1) Verney, E.B.: *Water diuresis. Irish J. Med. Sc.* 245:377, 1954.
- 2) Davis, J.O.: *A critical evaluation of the role of receptors in the control of aldosterone secretion and sodium excretion. Prog. Cardiovas. Dis.* 4: 27, 1961.
- 3) Keeler, R.J.: *Effect of hypothalamic lesion on renal excretion of sodium. Am. J. Physiol.* 197: 847, 1959.
- 4) Andersson, B., Dallman, M.F. and Olsson, K.: *Evidence for a hypothalamic control of renal sodium excretion. Acta. Physiol. Scand.* 75:496, 1969.
- 5) Dorn, J.B., Levine, N., Kaley, G. and Rothballe, A.B.: *Natriuresis induced by injection of hypertonic saline into 3rd cerebral ventricle of dogs. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 131:240, 1969.
- 6) Dorn, J.B., Antunes-Rodrigues, J. and McCann, S.M.: *Natriuresis in the rat following intraventricular carbachol. Am. J. Physiol.* 219:1292, 1970.
- 7) Lee, A.S.: *Renal effects of norepinephrine and acetylcholine administered into the lateral ventricle of the rabbit brain. Chonnam Med. J.* 9:23, 1972.
- 8) Choi, K.D.: *Influence of intracerebroventricular administration of dopamine on the renal function of the rabbit. Chonnam Med. J.* 11:655, 1974.
- 9) Kook, Y.J. and Ko, K.H.: *Influence of prostaglandin F_{2α} given intracerebroventricularly on the renal function of the rabbit. Korean J. Pharmacol.* 12:43, 1976.
- 10) Pert, C.B. and Snyder, S.H.: *Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. Science* 179: 1011, 1973.
- 11) Hughes, J., Smith, T.W., Kosterlitz, H.W., Forthergill, M.A., Morgan, B.A., and Morris, H.R.: *Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. Nature* 258:577, 1975.
- 12) Kang, S.K.: *Influence of intraventricular morphine on the renal function of the rabbit. Chonnam Med. J.* 15:71, 1978.
- 13) De Bedo, R.C.: *The antidiuretic action of morphine and its mechanism. J. Pharmacol. Exp. Ther.* 82:74, 1944.
- 14) Min, J.S.: *Influence of intracerebroventricular methionine-enkephalin on the renal function of the rabbit. Inaugural thesis, Chonnam University Graduate School, 1979.*
- 15) Moon, Y.B.: *Influence of intraventricular phenoxybenzamine on some actions of 5-Hydroxytryptamine. Chonnam Med. J.* 1:131, 1964.
- 16) Phillips, R.A.: *In, Quantitative clinical chemistry, Vol. 2, Methods edited by J.P. Peters and D.D. van Slyke, Williams and Wilkins 1944.*
- 17) Smith, H.W., Finkelstein, N., Aliminos, L., Crawford, B. and Graber, B.: *The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. J. Clin. Invest.* 24:388, 1945.
- 18) Wardener, de H.E., Mills, I.H., Clapham, W.F. and Hayter, C.J.: *Studies on the efferent mechanism of the sodium diuresis which follows the administration of intravenous saline to the dog. Clin. Sci.* 21:249, 1961.
- 19) Dorn, J. and Porter, J.C.: *Diencephalic involvement in sodium excretion in the rat. Endocr.* 86: 1112, 1969.
- 20) Monnier, M., Ncsal, G. and Radouco-Thomas, C.: *Central mechanisms of pain analysed by the action of analgesics. In, The assessment of pain in man and animals. (Keele, C.A. and Smith, R., eds.) Universities Federation for animal Welfare, London, 1962.*
- 21) McKenzie, J.S.: *The influence of morphine and pethidine on somatic evoked responses in the hippocampal formation of the cat. Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 17:428, 1934.
- 22) Li, C.H. and Chung, D.: *Isolation and structure of an untrikontapeptide with opiate activity from camel pituitary glands. Proc. Natn. Acad. Sci. U.S.A.* 73:1145, 1976.
- 23) Guillemin, R., Ling, N. and Burgus, R.: *Endo-*

- rphins, *Peptides d'origine hypothalamique et neurohypophysaire à activité morphinométique. Isolation et structure moléculaire de l' α -endorphin.* C.R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. Paris D. 282: 783, 1976.
- 24) Goodman, L.S. and Gilman, A.: *The pharmacologic basis of therapeutics*, MacMillan, 5th ed. 1975, p 271.
- 25) Parolaro, D., Sala, M. and Gori, E.: *Effect of intracerebroventricular administration of morphine upon intestinal motility in rat and its antagonism with naloxone.* *European J. Pharmacol.* 46:329, 1977.
- 26) Bolme, P., Fuxe, K., Agnati, L.F., Bradley, R. and Smythies, J.: *Cardiovascular effects of morphine and opioid peptides following intracisternal administration in chloralose-anesthetized rats.* *European J. Pharmacol.* 48:319, 1978.
- 27) Biggio, G., Casu, M., Corda, M.G., Di Bello, C. and Gessa, G.L.: *Stimulation of dopamine synthesis in caudate nucleus by intrastriatal enkephalins and antagonism by naloxone.* *Science* 200:552, 1978.
- 28) Watson, S.J., Berger, P.A., Huda Akill, Mills, M.J. and Barchas, J.D.: *Effect of naloxone on schizophrenia: Reduction in hallucinations in a subpopulation of subjects.* *Science* 201:73, 1978.
- 29) Huidobro, F.: *Antidiuretic effect of morphine in the rat: Tolerance and physical dependence.* *Br J. Pharmacol.* 64:167, 1978.
- 30) Bisset, G.W., Chowdrey, H.S. and Feldberg, W.: *Release of vasopressin by enkephalin.* *Br. J. Pharmacol.* 62:370, 1978.
- 31) Kim, H.K.: *Influence of intracerebroventricular nalorphine on the renal function of the rabbit.* *Inaugural thesis, Chonnam University Graduate School, 1978.*