

側腦室內 Nalorphine 의 家兔腎臟機能에 미치는 影響

全南大學校 醫科大學 藥理學教室

鞠 永 棕 · 崔 峰 奎 · 金 興 圭

= Abstract =

Influence of Intracerebroventricular Nalorphine on the Renal Function of the Rabbit

Young Johng Kook, Bong Kyu Choi and Heung Kyu Kim

Department of Pharmacology, Chonnam National University Medical School

As it has been reported that morphine induce antidiuresis, and antinatriuresis along with decrease in renal hemodynamics when given intracerebroventricularly[ivt], the renal action of nalorphine, a partial antagonist of morphine action, and its influence upon the morphine action were investigated in this study.

10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ of nalorphine given into the lateral ventricle of the rabbit brain tended to decrease renal plasma flow and glomerular filtration rate and increase the reabsorption of free water in the tubules. 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ivt significantly decreased urine flow rate and increased free water reabsorption, and tended to increase electrolyte excretion in spite of decrease in renal plasma flow and glomerular filtration, suggesting that ADH also involved in the antidiuresis.

Morphine hydrochloride, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, ivt, produced marked decrement in renal hemodynamics along with decreased excretions of sodium, potassium and water, and these morphine actions were alleviated by nalorphine given 20 min later. The natriuretic action of ivt nalorphine manifested itself uninfluenced by the morphine.

These observations indicate that nalorphine ivt produces renal actions similar to those of morphine, though less potent, and that it can antagonize the latter action. It is suggested that morphine influences renal hemodynamics through nerve by stimulating the "morphine receptor" in the brain, whereas nalorphine liberates ADH by the agonistic action on the "nalorphine receptor".

緒 言

最近 腦中에 opiate receptor 가 存在함이 알려졌으며¹⁾, 이들과 結合하는 두가지 pentapeptide 가 發見되어²⁾ 이들 endogenous morphine like substances 의 生理的인 役割 그리고 opiate receptor 의 役割에 關係서 널리 追求되고 있으며 姜³⁾은 中樞를 통한 腎臟機能의 調節에 있어서 이들의 役割을 追求하고자 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 밝힌 바 있다.

Nalorphine 은 morphine 의 類似體로서 17位置의 CH_3 基代身에 allyl($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)基를 가지고 있으며⁴⁾ morphine 의 作用을 強力히 拮抗하는 一方, 一部弱하지만 morphin 과 類似한 作用을 못하는 agonist-antagonist or partial agonist⁵⁾라고 알려져 있으며

narcotics 에 依한 甚한 respiratory depression, addiction 의 진단과 治療의 目的으로 應用되는 藥物이다. 이 nalorphine 의 作用과 pure antagonist 라고 생각되는 naloxone 의 作用, 그리고 morphine 의 作用에 있어서의 差異로 腦中에서는 major opioid receptor 와 비슷하나 다른 nalorphine receptor 가 따로 있다고 推論되고 있다⁶⁾.

따라서 本研究에서는 中樞를 通하여 腎臟機能에 미치는 nalorphine 의 影響을 觀察, morphine 의 作用과의 差異, 그리고 拮抗의 有無등을 檢討하여 中樞를 通한 腎臟機能의 調節에 있어서 opiate receptor 의 役割에 關한 知見을 얻고자 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 1g/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 카뉴레를 넣어 呼吸을 容易케 하고 一側頸靜脈에다 가는 polyethylene(PE)管을 넣어 Harvard infusion pump 에 連結하여 注射液하였다. 注射液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에다 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⁷⁾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 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 뚫었다. 이어 外徑 1.5 mm, 길이 約 3 cm 의 PE 管으로 된 카뉴레를 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 하였으며 카뉴레를 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 腦室을 切開하여 카뉴레의 位置를 確認하였다.

注射液을 始作한지 3~4時間後에 尿量이 增加하여 一定해지면 2~3회의 10分間씩의 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 채워진 PE 管으로부터 採血하

여 即時 遠沈, 血漿을 分離, 尿試料와 함께 分析에 供하였다.

Creatinine 의 定量分析은 Phillips⁸⁾의 方法에 따랐고 PAH 는 Smith 等⁹⁾의 方法에 依하였으며, Na, K 는 flame photometry 로서, osmolality는 "Advanced" osmometer 로써 測定하였다.

Morphine 은 morphine hydrochloride 로서 三省製藥社의 것이며, nalorphine 은 Merck, Sharp & Dohme 會社의 nalorphine hydrochloride 로서 base 로 換算하여 投與하였다.

實驗 結果

第 1 表는 nalorphine 100 μg/kg 을 側腦室內로 投與한 實驗 4例의 成績을 綜合한 것이다. "Control"은 投藥前의 2회의 Clearance 期를 平均한 것이다.

尿量(Vol)은 藥物投與後 減少의, 傾向을 腎血流 C_{PAH} 는 처음 10分間을 除外하고는 계속 減少를, 絲毯體濾過率은 繼續 減少를 보였으며, 尿中 Na 排泄量은

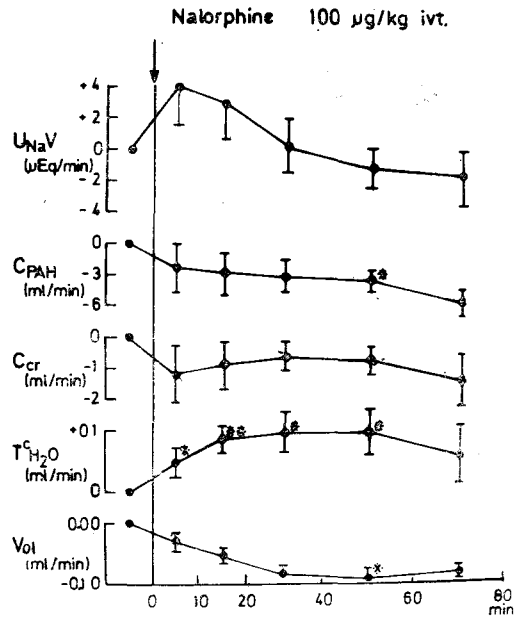


Fig. 1. Influence of intraventricular nalorphine on the renal function of the rabbit. Mean changes from the control values and standard errors are depicted. Asterisks are significant difference (*= $p < 0.05$, **= $p < 0.01$) from the control periods. Abbreviations are as in the tables.

Table 1. Effect of 10 µg/kg nalorphine ivt. on the renal function of the rabbit

	Control	0' ~10'	10' ~20'	20' ~40'	40' ~60'	60' ~80'
Vol(ml/min)	0.11±0.03	0.09±0.02	0.07±0.02	0.07±0.02	0.12±0.06	0.08±0.03
C _{PAH} (ml/min)	22.0±4.4	25.7±13.9	12.3±1.2	13.3±2.0	11.7±1.0	11.7±1.9
C _{cr} (ml/min)	7.48±0.81	7.43±2.70	5.44±0.31	5.70±0.55	5.76±0.73	5.52±0.85
U _{Na} V (µEq/min)	1.0±0.4	0.5±0.3	0.2±0.1	0.5±0.2	4.6±4.4	0.7±0.4
U _K V (µEq/min)	5.2±3.4	5.0±1.6	4.0±0.9	4.1±0.9	5.5±2.0	4.4±1.2

Mean±S.E. from 4 experiments. Vol=urine flow rate; C_{PAH} and C_{cr} are clearances of para-amino hippuric acid and creatinine, respectively. U_{Na}V and U_KV are excreted amounts of sodium and potassium.

Table 2. Effect of 100 µg/kg nalorphine ivt. on the renal function of the rabbit

	Control	0' ~10'	10' ~20'	20' ~40'	40' ~60'	60' ~80'
Vol(ml/min)	0.25±0.04	0.22±0.05	0.19±0.06	0.17±0.03	0.18±0.03	0.19±0.05
C _{PAH} (ml/min)	16.8±1.3	14.4±2.9	14.2±2.0	13.7±1.6	14.0±1.2	11.6±2.0
C _{cr} (ml/min)	6.51±0.45	5.32±1.08	5.64±0.77	5.92±0.60	5.81±0.11	5.06±0.76
FF(%)	39.3±2.9	36.7±2.6	40.2±1.6	43.9±3.3	42.3±3.3	45.4±3.3
U _{Na} V (µEq/min)	2.4±1.3	6.4±2.9	5.4±2.6	2.6±1.0	1.5±0.4	1.2±0.4
U _K V (µEq/min)	4.4±0.8	5.5±1.1	6.1±1.1	5.4±0.6	6.4±1.3	4.5±1.3
C _{osm} (ml/min)	0.36±0.07	0.43±0.11	0.40±0.10	0.38±0.07	0.37±0.07	0.33±0.07
T ^c H ₂ O(ml/min)	0.11±0.06	0.19±0.07	0.20±0.05	0.21±0.04	0.19±0.06	0.15±0.07

Mean±S.E. from 7 experiments. C_{osm} is clearance of osmolar substances; T^cH₂O is tubular reabsorption of free water; FF is filtration fraction as obtained by C_{cr}/C_{PAH}. Other legends as in table 1.

Table 3. Effect of 10 µg/kg morphine 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±0.13	0.12±0.03*	0.11±0.03*	0.10±0.02*	0.08±0.02**
C _{PAH} (ml/min)	18.6±2.2	13.4±2.2	12.3±2.8	11.1±3.4	9.4±2.7*	8.5±2.9*
C _{cr} (ml/min)	8.63±0.56	6.42±0.69*	6.08±1.04	4.94±1.09*	4.38±1.14**	4.17±1.20**
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
C _{osm} (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 ^c H ₂ O	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. Asterisks are significant differences from control values(*=p<0.050, **=p<0.01). Other legends as in the previous tables.

Table 4. Influence of 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ivt. nalorphine on the renotropic action of 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ morphine ivt. in the rabbit

	Morphine			Nalorphine				
	Control	0' ~ 10'	10' ~ 20'	20' ~ 30'	30' ~ 40'	40' ~ 60'	60' ~ 80'	80' ~ 100'
Vol(ml/min)	0.13 ± 0.02	0.09 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.10 ± 0.02	0.10 ± 0.01	0.09 ± 0.01	0.13 ± 0.02	0.12 ± 0.02
C _{PAH} (ml/min)	16.1 ± 2.1	13.3 ± 3.2	12.1 ± 3.2	11.4 ± 2.8	12.7 ± 3.2	12.4 ± 2.6	13.6 ± 2.5	13.6 ± 2.3
C _{cr} (ml/min)	5.96 ± 0.87	5.56 ± 1.38	5.28 ± 1.31	5.08 ± 1.27	5.42 ± 1.34	5.52 ± 1.11	6.11 ± 1.17	5.67 ± 0.96
FF(%)	37.9 ± 4.0	44.2 ± 5.2	47.1 ± 5.4	44.7 ± 2.3	43.4 ± 1.7	45.8 ± 3.9	45.0 ± 2.4	44.7 ± 5.9
U _{Na} V($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	4.9 ± 0.6	3.7 ± 0.8	3.2 ± 0.9	4.1 ± 1.1	4.3 ± 1.1	4.2 ± 0.9	5.9 ± 1.2	5.0 ± 0.7
R _{Na} (%)	99.35 ± 0.15	99.49 ± 0.30	99.75 ± 0.18	99.40 ± 0.20	99.29 ± 0.45	99.49 ± 0.29	99.44 ± 0.24	99.18 ± 0.41
U _R V($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	4.9 ± 0.6	3.7 ± 0.8	3.2 ± 0.9	4.1 ± 1.1	4.3 ± 1.1	4.2 ± 0.9	5.9 ± 1.2	5.0 ± 0.7
C _{osm} (ml/min)	0.34 ± 0.02	0.28 ± 0.04	0.25 ± 0.04	0.26 ± 0.02	0.26 ± 0.03	0.29 ± 0.04	0.38 ± 0.04	0.34 ± 0.02
T ^c H ₂ O(ml/min)	0.22 ± 0.02	0.20 ± 0.04	0.18 ± 0.04	0.18 ± 0.04	0.18 ± 0.09	0.21 ± 0.04	0.27 ± 0.04	0.23 ± 0.02

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Legends as in the previous tables.

40~60分 사이에 一時的으로 增加를 보이는 外에는 減少하였으나 排泄量은 持續적으로 增加하였다. 그러나 이들 變動은 모두 統計적으로 有意하지는 않았다.

다음에 投與量을 10倍 올려 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 側腦室內로 投與하여 보았다. 第 2 表는 이와같은 實驗 7例의 綜合成績이다. 尿量은 對照值 0.25 ml/min 에서 投藥直後부터 減少하여 40~60分 사이에는 0.16 ml/min 로 約 35%의 統計적으로 有意한 減少를 나타내었으며 腎血流와 絲絨體濾過率도 減少하였으나 前者의 減少가 더 顯著하여 濾過分劃(filtration fraction, FF)은 오히려 增加하였다. 이때 尿中排泄되는 Na 및 K는 統計적인 有意性은 없으나 40乃至 60分까지 增加하였으며 따라서 電解物質排泄을 反映하는 C_{osm}도 增加하였다. 그러나 遊離水分再吸收(T^cH₂O)는 投與直後부터 有意한 增加를 나타내어 10~40分 사이에는 約倍에 達하였다. 第 1 圖는 이와같은 nalorphine 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ivt.의 腎臟作用을 보여준 것이다.

第 2 圖는 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投與後 腎機能이 最大로 變動을 보인 Clearance 期와 對照期의 值를 比較한 것이다. 即 여기에서 尿中 Na 및 K 排泄 그리고 C_{osm}과 水分再吸收의 有意한 增加와 尿量의 有意한 減少를 보였다. 다음은 側腦室內 morphine 의 作用을 觀察하였다. 第 3 表는 morphine 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 投與한 6例의 實驗成績을 綜合한 것이다. 尿量, 腎血流, 絲絨體濾過率 모두 投與

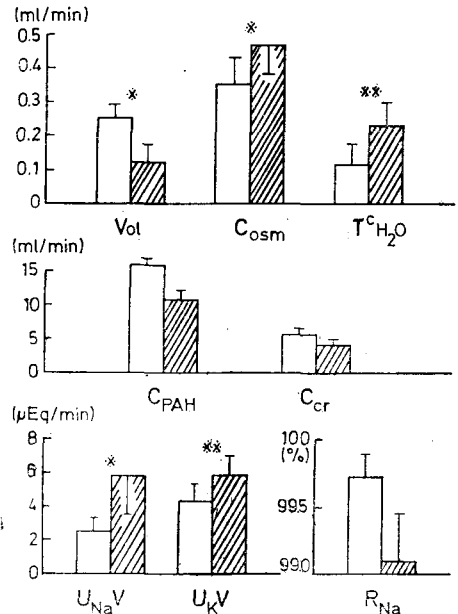


Fig. 2. Influence of 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ nalorphine ivt on the renal function of the rabbit. Open columns represent the control period, shaded columns denote the maximal effect after the administration. Mean values and one standard error are depicted. Asterisks indicate statistically significant difference between groups (* = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$). Abbreviations as in the tables.

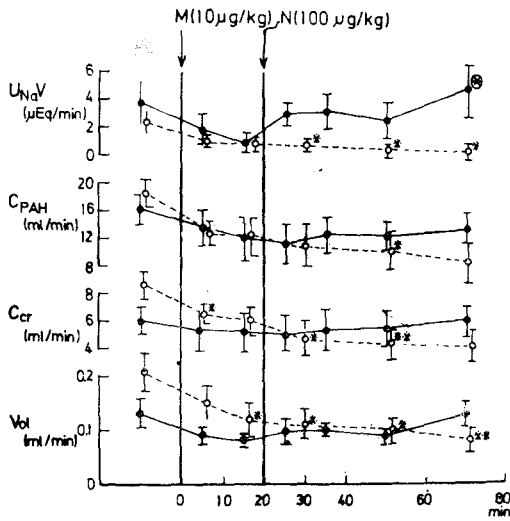


Fig. 3. Influence of nalorphine on the renotropic action of morphine in the rabbit. Dashed lines represent the effect of morphine, and the solid lines denote the influence of nalorphine on the morphine action. Mean values and standard errors are depicted. * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$: significant difference from control periods. * = $p < 0.05$: significant difference between corresponding values.

直後부터 減少하였으며 80分後에도 回復되지 아니하였으며 尿中 Na 및 K의 排泄量도 有意하게 減少하였고 C_{osm}과 아울러 水分再吸收도 減少하였다.

이와같은 morphine의 作用에 미치는 nalorphine의 影響을 觀察한 實驗 6例를 第4表에 綜合하였다. 여기에서 2회의 對照集尿期後에 morphine 10 μg/kg을 側腦室內에 投與하여 20分後에 그 作用이 最大에 達하였을 때 nalorphine 100 μg/kg을 다시 投與하였다. 여기에서 보는 바와 같이 morphine에 依하여 減少된 腎血流 및 絲絨體濾過率은 nalorphine 投與直後 더욱 減少하였으나 곧 回復되어 對照期值에 近接하였으며, Na 排泄量은 nalorphine後 morphine에 依한 減少가 克服되어 오히려 增加되었으며, 遊離水分再吸收가 增加하여 尿量은 큰 變動이 없었다.

第3圖은 morphine의 効果와 그에 對한 nalorphine의 効果를 같이 圖示한 것이다. 여기에서 볼 수 있는 바와같이 morphine에 依한 尿量減少는 nalorphine에 依하여 回復되는 傾向을 보이고 腎血流 및 絲絨體濾過率의 減少도 回復되는 傾向을 보였다. 尿중에 排泄되

는 Na 및 K의 排泄도 nalorphine後에 顯著히 增加하여 morphine만 投與한 群에 比하여 有意하게 增加하였으며 減少되었던 遊離水分再吸收도 nalorphine에 依하여 다시 增加됨을 볼 수 있었다.

考 按

本研究의 結果는 morphine의 allyl誘導體인 nalorphine은 家兔의 側腦室內로 投與하였을 때 morphine처럼 腎臟機能에 影響을 미칠 수 있음을 보여주고 있다. 即 10 μg/kg ivt.로는 統計的인 有意性은 없지만 腎血流力學의 減退와 아울러 尿量, 電解質排泄量의 減少 그리고 遊離水分再吸收의 增加를 招來하였다. 100 μg/kg의 量으로서는 腎臟機能에 對한 作用이 顯著하여 저서 尿量의 有意한 減少와 腎血流 및 絲絨體濾過率의 減少가 있었다. 그러나 電解質排泄量은 오히려 增加의 傾向을 보였으며 遊離水分再吸收의 顯著한 增加가 있었다. 이와같은 作用은 ADH의 作用과 類似하며 投與直後에 오는 腎血流力學의 減少에 따르는 抗利尿外에도 nalorphine이 腦下垂體後葉에서 ADH를 遊離시켜 抗利尿作用이 나타난 것으로 推測된다. 이에 反하여 morphine 10 μg/kg ivt의 作用은 모든 腎臟機能의 減退가 뚜렷하였으며 이는 腎血流 및 絲絨體濾過率의 減退에 起因한 듯 하였으며 nalorphine에서 볼 수 있는 것 같은 細尿管에 對한 作用은 볼 수 없었다. 이때 이 두 藥物의 作用은 外觀上 抗利尿를 나타내는 點은 비슷하였으나 morphine 作用은 單純히 絲絨體濾過率의 減少에 起因하는 듯 하였으나 nalorphine은 그와 같은 作用以外에 ADH의 關與가 示唆되었으며, 抗利尿作用을 나타낼 수 있는 potency는 morphine이 10倍以上 더 強力함을 알 수 있다.

다음에 morphine의 作用中에 nalorphine을 投與하던 morphine의 腎臟機能抑制作用이 輕減되었으며 Na 排泄量은 오히려 더 增加하였다. 即 nalorphine에 依하여 morphine의 作用이 拮抗되었으며 nalorphine의 natriuretic action은 그대로 變함없이 나타남을 볼 수 있다. 이 點은 nalorphine이 morphine의 作用을 拮抗하는 antagonist이지만 그와 同時에 弱하나나 morphine-like action 即 agonist로서의 作用이 있음을 보여주고 있다.

Narcotic antagonist에는 1) Naloxone처럼 agonist 作用이 전혀 없는 "pure antagonist" 2) Nalorphine, levallorphan 또는 cyclazocine 같은 強力한 拮抗作用外에 morphine 비슷한 鎮痛, 鎮咳, 自律神經作用 등이

있는 “agonist-antagonist” 또는 partial agonist of the nalorphine type, 3) Profadol 이나 propiram 과 같은 morphine 과 아주 類似한 作用을 가지나 甚한 morphine 中毒者에게는 禁斷現象을 招來할 수 있는 “partial agonist of the morphine type” 그리고 4) Pentazocine 과 같은 弱한 antagonist 이지만 nalorphine 과 다른 agonist 作用이 있는 群으로 나눌수있다¹⁰⁾. Goldstein 等¹¹⁾은 mouse brain 의 membrane 에 給合된 opioid agonist 와 高度로 選擇的이고 stereospecific 하게 結合하는 proteolipid 를 抽出하고 部分的으로 精製하였으며 이 結合이 naloxone 에 의하여 相競的으로 抑制되는 것을 觀察하여 이것이 主要한 opioid receptor 라고 推定하였다. 그러나 한가지 receptor site 에 對한 單純한 相競的인 拮抗作用만으로는 여러 opioid drugs 와 antagonists 間의 作用을 說明키 곤란하며 Martin⁶⁾은 種類가 다른 여러 receptor 를 假定하였다. 即 major opioid receptor 外에 비슷하나 分明히 다른 receptor (nalorphin receptor)가 있어 이 receptor 에 對해서 nalorphine 이나 cyclazocine 이 agonist action 을 나타낸다고 하였다. 이 複合受容體假說에 依하면 한藥物은 두 receptor 即 morphine receptor 와 nalorphine receptor 에 各各 다른 agonistic activity 를 갖고 있다고 한다. 例컨데 naloxone 은 兩 receptor 에 對한 affinity 는 크지만 作用이 없고 nalorphine 과 cyclazocine 은 nalorphin receptor 에 對해서는 agonist 로 作用하나 morphine receptor 에 對해서는 affinity 는 크나 activity 가 없다고 한다.

本研究의 結果를 그와 같은 receptor 의 概念과 關係시켜 考察컨데 아마도 神經經路를 通하여 腎血流力學에 미치는 作用은 morphine receptor 를 通하여 나타나는 것이며 따라서 그 receptor 에 對하여 affinity 는 있으나 作用이 없는 nalorphine 에 依하여 抑制되며, 腎細尿管에서 水分再吸收를 促進함과 同時에 Na 再吸收를 抑制하는 作用 即 ADH 의 遊離를 일으키는 作用은 nalorphine receptor 를 通하는 作用이라고 推測된다.

Morphine 에 依하여 ADH 가 遊離된다는 것은 De Bodo¹²⁾의 觀察以來 여러 報告가 있으나 nalorphine 의 그와같은 作用에 關하여서는 報告된 바 없다. 그러나, morphine 과 nalorphine 의 類似點으로 보아 그와같은 作用이 充分히 推測될 수 있다.

腦中에 널리 分布되어 있는 opiate receptor 의 役割에 關해서는 아직도 未開拓 分野이나 Hughes 等²⁾에 依한 enkephalins 의 發見이래 endorphins 와 opiate

receptor 와의 關係, 그리고 이들의 生理的 役割, opiate receptor 의 性質等에 關해 여러 方面으로 研究가 進行되고 있다. 本教室에서는 特히 이들 morphine 系 物質과 opiate receptor 의 中樞에서의 腎臟機能에 미치는 影響을 究明하러 methionine-enkephalin 과 leucine-enkephalin 의 腎臟機能에 미치는 影響을 觀察^{13,14)}하여 morphine 의 效果와 類似함을 알았으며 特히 崔等¹⁵⁾은 morphine 의 純粹한 拮抗劑로 알려진 naloxone 을 利用, 그 自體로써는 agonistic effect 는 볼 수 없었고 morphine 의 效果를 完全히 차단할 수 있음을 밝힌바 있다.

本研究의 結果는 中樞를 통한 腎臟機能의 調節에 있어서 endorphins 가 opiate receptor 를 通하여 어떤 役割을 하고 있음을 示唆하며 또한 여기에 있어서 morphine receptor 와 nalorphine receptor 가 各各 다른 影響을 미칠 수 있음을 보여준 것이다.

總 括

Morphine 을 側腦室內로 投與하면 腎血流力學의 減少가 일어난다는 報告에 비추어 morphine 의 partial agonist 인 nalorphine 의 側腦室內 投與時의 作用과 morphine 作用에 미치는 影響을 追求하여 보았다.

Nalorphine 을 家兎의 側腦室內로 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投與時에는 腎血流力學의 減退와 尿中 電解質排泄量의 減少 그리고 遊離水分 再吸收의 增加傾向을 볼 수 있었다.

100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 로는 有意한 尿量減少 및 水分再吸收의 增加가 있었고 腎血流 및 絲毬體濾過率의 減少에도 不拘하고 電解質排泄의 增加傾向을 볼 수 있었다. 이 結果는 nalorphine 이 神經을 通하여 腎血流力學의 減退를 招來함과 同時에 ADH 의 遊離를 일으키는 것이라 推測된다.

10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ morphine ivt.에 依하여는 腎血流 및 絲毬體濾過率의 顯著한 減少와 아울러 尿中 Na, K 및 水分排泄의 減少가 있었으며, 이어 nalorphine 을 投與하였을때는 이와같은 morphine 의 作用이 拮抗되었으며 nalorphine 의 natriuretic action 이 그대로 出現되었다.

以上の 實驗成績으로 側腦室內 nalorphine 은 弱하지만 morphine 과 類似한 腎臟作用을 나타내며, morphine 作用을 拮抗할 수 있음을 알 수 있었으며, morphine 은 中樞에 있는 opiate receptor 中, 主로 morphine receptor 를 興奮시켜 神經을 通해 腎血流를 減少시키나 nalorphine 은 그외에도 nalorphine receptor

에 대한 agonist 作用으로 ADH의 遊離를 일으키는 것이라 推測되었다.

參 考 文 獻

- 1) Pert, C.B., Snyder, S.H.: *Opiate receptor: demonstration in nervous tissue, Science* 179: 1011, 1973.
- 2) Hughes, J., Smith, T.W., Kosterlitz, H.W., Forthergill, M.A., Morgen, B.A., Morris, H.R.: *Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. Nature*, 258:577, 1975.
- 3) Kang, S.K.: *Influence of intraventricular morphine on the renal function of the rabbit. Chonnam Med. J.* 15:71, 1978.
- 4) Gilman, A.G., Goodman, L.S. Gilman, A.: *The pharmacological basis of therapeutics, MacMillan, 6th ed., 1980. p.525*
- 5) Kosterlitz, H.W., Collier, H.O.A., Vill arreal, H.E.: *Antagonist and antagonist actions of narcotic analgesic drugs. University Park Press, Baltimore, 1973.*
- 6) Martin, W.R.: *Opioid antagonists. Pharmac. Rev.* 19:436, 1967.
- 7) Moon, Y.B.: *Influence of intraventricular phenoxybenzamine on some actions of 5-Hydroxytryptamine. Chonnam Med. J.* 1:131, 1964.
- 8) Phillips, R.A.: *In, Quantitative clinical chemistry, Vol. 2, Methods, edited by J.P.Peters and D.D. van Slyke, Williams & Wilkins, 1944.*
- 9) Smith, H.W., Finkelstein, N., Alimoso, L. Crawford, B., Graber, B.: *The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. J. Clin. Invest.* 24:388, 1947.
- 10) Gilman, A.G., Goodman, L.S., Gilman, A.: *The pharmacological basis of therapeutics, MacMillan, 6th ed., 1980. p. 521.*
- 11) Goldstein, A.: *The search for the opiate receptor. In, Pharmacology and the future of man. Proceedings of the fifth International Congress on Pharmacology, Vol.1 (Acheson, G.H. and Cochin, J. eds.) S. Karger, Basel, 1973, p. 140.*
- 12) De. Bodo, R.C.: *The antidiuretic action of morphine and its mechanism. J. Pharmacol. exp. Therap.* 82:74, 1944.
- 13) Min, J.S.: *Influence of intracerebroventricular methionine-enkephalin on the renal function of the rabbit. Inaugural thesis, Chonnam University Graduate School, 1979.*
- 14) Cho, J.B.: *Influence of intracerebroventricular leucine-enkephalin on the renal function of the rabbit. Inaugural thesis, Chonnam University Graduate School, 1980.*
- 15) Choi, B.K., Kook, Y.J.: *Influence of intracerebroventricular naloxone on the renal function of the rabbit. Korean J. of Pharmacology* 16: 15, 1980.