

Debrisoquine이 家兔腎臟機能에 미치는 影響

高 錫 太 · 朴 珉 姬

朝鮮大學校 藥學大學

Effect of Debrisoquine on Renal Function in Rabbits.

Suk Tai Ko and Jung Hee Park.

The action of debrisoquine on renal function in rabbits was studied.

1. When debrisoquine was given into ear vein, it did not affect on renal function with smaller doses of 0.1 or 0.3mg/kg, while with higher dose of 1.0 mg/kg it elicited the significant decrease of urine flow, renal plasma flow and glomerular filtration rate, and the increase of filtration fraction, and at the same time sodium excreted in urine, FENa (fractional excretion of sodium) and osmolar clearance were significantly decreased, and then it exhibited the increase of K^+/Na^+ ratio and no changes of T^cH_2O .

2. Debrisoquine (1.0mg/kg), when injected repeatedly into a vein, produced a more marked decrease of urine flow.

3. Debrisoquine induced-antidiuretic action was not affected by pretreatment with phentolamine (2mg/kg, i. v.), alpha-sympathetic blocking agent.

4. Debrisoquine given intracerebroventricularly did not produce a significant change on renal function in dose of 0.1mg/kg.

These results suggest that debrisoquine produce the antidiuretic effect in rabbit, and the mechanism of its action is due to dual actions that are the decrease of hemodynamic effect and the facilitation of reabsorption of sodium in renal tubules.

Debrisoquine은 tetrahydroquinoline 誘導體이며 adrenaline 効能神經遮斷劑¹⁾로 guanethidine이나 bethanidine과 같이 高血壓治療劑로 使用되고 있다.^{2~4)}

또한 debrisoquine의 腎臟에 對한 作用으로는 개에서 靜脈內에 投與時 利尿의으로 作用하며 交感神經纖維末端에서 catecholamine의 遊離抑制가 主要한 機轉으로 알려져 있다.⁵⁾ 이는

개에서 나타난 guanethidine⁶⁾이나 bethanidine⁷⁾의 腎臟作用과 類似한 것으로 알려져 있다. 그러나 家兎에서 guanethidine⁸⁾은 개에서와 같이 利尿의으로 作用하나 bethanidine⁹⁾은 抗利尿의으로 作用하여 動物의 種類에 따라 腎臟作用이 相異함이 보고된 바 있다.

그렇다면 隆壓作用 機轉이 이들 藥物들과 類似한 것으로 알려진 debrisoquine이 家兎에서의 作用 및 그 腎臟作用 機轉에 대하여 檢討하였다.

實驗 方法

實驗에는 體重 1.5~2.5kg의 成熟家兎를 性的 區別없이 使用하였으며 麻醉는 urethane 1g/kg을 皮下注射하였다. 麻醉된 家兎는 背位를 固定하고 頸部를 切開하여 氣管에 T字管을 넣어 呼吸을 容易하게 한 다음 一側 頸靜脈內에 polyethylene (P.E)관을 넣어 "Harvard" 注入 pump와 連結하여 注入液은 300mg% creatinine, 50mg% PAH, 30% glucose를 含有하는 0.4% saline 용액이었다. 이어서 下腹部를 正中線에 따라 切開하여 膀胱을 露出시킨 다음 兩側 輸尿管에 適當한 크기의 P.E.관을 넣어 heparine-saline(400IU/ml)를 채워 두었다가 血液 採取에 使用하였다. 藥物을 靜脈內에 投與時는 耳靜脈을 利用하였으며, 側腦室內投與時는 頭皮를 正中切開하여 頭頂骨을 露出시킨 다음 왼손으로 動物의 頭部를 잡고 後頭結節로부터 前方 1.5cm 側方 2.5cm되는 部位에 直徑 1.5cm의 송곳을 45°의 角度로 約 3cm 前進시켜 硬脈膜을 뚫었다. 이어 外徑 1.5mm 길이 약 3cm의 P.E.관을 穿孔된 자리에 조심스럽게 挿入하여 脈脊髓液이 올라오며 搏動하는 것을 觀察한 後 P.E.관을 막아두었다가 必要시 藥液을 注入하였으며 藥液의 容量은 0.2ml 以內였다. 實驗이 끝난 뒤에는 小量의 methylene blue液을 側脈空內의 P.E.관을 通하여 注入한 다음 脈室을 切開하여 藥물의 注入을 確認하였다. 血液의 採取는 每集尿期 中間에 heparinized tube에 採血하여 即時 遠沈血漿을 分離하여 冷臙庫에 保管하였다가 尿와 함께 分析에 使用하였다.

血壓의 測定은 一側頸脈壓을 水銀 manometer에 連結하여 그 變化를 kymography에 描記하여 觀察하였다.

Creatinine은 Phillips의 方法,¹⁰⁾ PAH는 Smith等¹¹⁾의 方法에 準하였으며 Na⁺ K⁺는 flame photometry로서, osmolarity는 "Precision" osmometer로 測定하였다.

여기에 使用한 debrisoquine sulfate (Roche)와 phentolamine mesylate (Ciba)은 0.9% saline에 용해시켜 使用하였다.

統計的 有意性 檢査는 student's "t" test¹²⁾로 하였다.

實驗 結果

靜脈內 Debrisoquine의 腎臟作用—Table I은 靜脈內에 debrisoquine 0.1mg/kg을 投與하는 實驗을 6例를 綜合하여 統計處理한 것이다. 尿量은 對照值 0.14 ± 0.02 (mean \pm S.E.) ml/min에 對하여 debrisoquine 0.1mg/kg 靜脈 投與한 첫 20分間에서 0.02 ± 0.02 ml/min

Table I—Changes of renal function by intravenous administration of 0.1mg/kg debrisoquine in rabbits

	Control	0—20 min	20—40 min	40—60 min	60—80 min
Vol (ml/min)	0.14 ±0.02	-0.02 ±0.02	-0.05 ±0.03	+0.08 ±0.04	-0.09 ±0.03
GFR (ml/min)	3.06 ±0.42	-0.22 ±0.09	-0.52 ±0.23	-0.63 ±0.25	-0.84 ±0.42
RPF (ml/min)	6.92 ±1.00	-0.80 ±0.48	-0.45 ±0.35	-0.81 ±0.47	-1.20 ±1.03
Cosm (ml/min)	0.22 ±0.02	+0.03 ±0.02	-0.03 ±0.02	-0.08 ±0.05	-0.11 ±0.12
T _{H₂O} ^c (ml/min)	0.09 ±0.02	+0.05 ±0.02	+0.06 ±0.11	-0.01 ±0.01	-0.03 ±0.02
E _{Na} (μEq/min)	6.75 ±0.02	-0.90 ±1.36	-1.11 ±0.71	-1.15 ±1.55	-1.95 ±1.47
E _K (μEq/min)	4.11 ±1.04	-1.28 ±0.53	-2.01 ±0.91	-2.74 ±1.83	-2.89 ±1.25

Mean±S.E., from 5 experiments. Vol is rate of urine flow; GFR and RPF are glomerular filtration rate and renal plasma flow, respectively; Cosm and T^c_{H₂O} are clearances of osmolar and negative free water, respectively; E_{Na} and E_K are excretory rate of sodium and potassium in urine, respectively.

가 減少하였으며 시간의 경과에 따라 減少率이 增大되어 第4期(60~80分) 0.09±0.13ml/min 가 減少하였다. 그러나 어느 境遇에서나 有意性은 없었다.

이 때의 系滲體濾過率(GFR)나 腎血流量(RPF)도 減少의 傾向이 나타났으나 統計的인 有意性은 發見할 수 없었으며 其他의 腎機能의 變化를 觀察하였을 때 全體적으로 減少의 傾向이 었으나 第4期에서의 尿中 Na⁺排泄量(E_{Na})의 有意性인 減小現象과 初期의 T^c_{H₂O}(negative free water clearance)의 增加의 傾向을 除外하고는 意義있는 變化를 觀察할 수 없었다.

다음 投與量을 3배로 增量하여 0.3mg/kg 靜脈 投與하였을 때도 第1期부터 第3期까지는 尿量에서 뚜렷한 變化를 觀察할 수 없었으나 第4期에서 意義있는 減少가 나타났다. 이 때의 GFR이나 RPF도 尿量變化와 類似한 樣相을 나타내었다. 即 debrisoquine 0.3mg/kg, 靜脈 投與後 第4期에서만 GFR와 RPF의 減少率이 意義가 있었다. 또한 Cosm(os-molar clearance)의 減少, T^c_{H₂O}의 增加와 E_{Na} 및 E_K가 減少하였으나 Coms의 第4期에서의 有意性을 除外하고 意義가 없었다. 特히 E_{Na}의 個體差 때문에 意義는 없었으나 그 減少率이 約 28%인데 對하여 E_K는 그 減少率이 1.8%에 不過하였다(Table II).

Table III은 debrisoquine을 增量하여 1.0mg/kg 靜脈 投與한 實驗 7例中 代表的인 한 例이다.

여기에서 尿量은 0.36 및 0.33ml/min에서 debrisoquine을 投與한 第1期에는 0.13ml/min 로 減少하였고 第2期에는 0.12ml/min로, 第4期에는 0.07ml/min까지 減少하였다.

이 때 GFR와 RPF는 尿量에 比例하여 減少하였고 Cosm은 減少하였으나 T^c_{H₂O}는 增加하

Table II—Changes of renal function by intravenous administration of 0.3mg/kg debrisoquine in rabbits

	Control	0—20min	20—40min	40—60min	60—80min
Vol (ml/min)	0.18 ±0.03	-0.02 ±0.03	-0.01 ±0.03	+0.07 ±0.08	-0.05* ±0.02
GFR (ml/min)	4.74 ±0.71	-0.13 ±0.62	-0.53 ±0.41	-0.43 ±0.33	-0.65* ±0.23
RPF (ml/min)	12.49 ±2.38	-0.48 ±1.71	-0.12 ±1.57	-0.01 ±0.75	-1.82* ±0.34
Cosm (ml/min)	0.40 ±0.07	+0.05 ±0.06	+0.02 ±0.06	+0.02 ±0.04	+0.07 ±0.03
T ^c _{H₂O} (ml/min)	0.22 ±0.04	+0.04 ±0.03	+0.02 ±0.03	+0.01 ±0.03	+0.03 ±0.03
E _{Na} (μEq/min)	9.61 ±2.99	-0.61 ±2.42	+1.05 ±2.76	+1.48 ±2.98	-2.68 ±2.04
E _K (μEq/min)	4.56 ±1.32	-0.56 ±0.91	-0.11 ±1.06	+0.03 ±0.68	-0.08 ±0.36

Mean±S.E., from 8 experiments. Significance of period differences from control periods was tested with Students "t" test. * < 0.05, ** < 0.02, *** < 0.01.

Table III—Protocol of an experiment showing the effect of 1.0mg/kg debrisoquine i.v. on the renal function in the rabbit.

1.7kg male rabbit, fasted overnight.
 9.00 : Anesthesia with 1g/kg urethane i.p.
 10.00 : Insertion of endotracheal tube into trachea.
 Infusion of 0.4% saline containing 3% glucose, 300mg% creatinine, 50mg% PAH into a jugular vein with a speed of 35ml/hr.
 10.50 : Both ureters catheterized and a femoral artery cannulated.
 12.00 : Collection of urine began

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF (ml/min)	Cosm (ml/min)	T ^c _{H₂O} (ml/min)	E _{Na} (μEq/min)	FE _{Na} (%)	E _K (μEq/min)
0—20	0.36	3.30	15.8	0.23	-0.13	6.89	1.39	4.98
20—40	0.33	3.70	15.3	0.23	-0.10	6.90	1.24	4.22
Debrisoquine 1.0mg/kg, i.v.								
40—60	0.13	3.00	12.4	0.20	0.07	4.10	0.91	3.82
60—80	0.12	3.00	13.1	0.21	0.09	2.74	0.61	5.04
80—100	0.09	2.90	10.6	0.16	0.07	2.30	0.53	3.92
100—120	0.07	2.90	8.4	0.13	0.06	1.93	0.45	3.16

FE_{Na} is fractional excretion of filtered sodium, as calculated from E_{Na}/(p_{Na}×GFR)×100. Other legends are as in previous tables.

였고 E_{Na}는 6.89 및 6.90μEq/min에서 1.93μEq/min까지 減少하였다. FE_{Na}(fractional excretion of filtered sodium)도 1.39 및 1.24%에서 0.45%까지 減少하였으나 E_K는 別다른 變化를 觀察할 수 없었다.

Table IV—Changes of renal function by intravenous administration of 1.0mg/kg debrisoquine in rabbits.

	Control	0—20min	20—40min	40—60min	60—80min
Vol (ml/min)	0.25 ±0.06	-0.12* ±0.04	-0.12* ±0.04	-0.12* ±0.04	-0.12* ±0.04
GFR (ml/min)	3.53 ±0.53	-0.56* ±0.18	-0.57* ±0.23	-7.70* ±0.25	-0.34 ±0.21
RPF (ml/min)	11.47 ±0.94	-2.64* ±1.03	-2.52* ±1.00	-2.24* ±0.85	-2.52* ±0.85
FF (%)	34.2 ±4.8	+5.58* ±2.15	+8.17** ±2.44	+10.30** ±3.27	+10.18* ±3.78
Cosm (ml/min)	0.34 ±0.05	-0.13*** ±0.04	-0.11*** ±0.02	-0.09*** ±0.02	-0.09*** ±0.02
T ^C _{H₂O} (ml/min)	0.04 ±0.04	-0.02*** ±0.004	-0.03** ±0.010	-0.02 ±0.015	-0.02 ±0.017
E _{Na} (μEq/min)	6.87 ±2.32	-2.77* ±1.04	-3.77* ±1.35	-4.16* ±1.63	-4.31* ±1.72
E _K (μEq/min)	3.44 ±0.67	-0.48 ±0.84	+0.11 ±0.54	-0.57 ±0.39	-0.44 ±0.45
K/Na	0.77 ±0.34	-0.04 ±0.23	+0.79** ±0.23	+0.76** ±0.23	+1.41* ±0.55

Mean±S.E from 7 experiments. FF is filtration fraction, as obtained by GFR/RPF.
Other legends are as in previous tables.

Table IV는 debrisoquine 1.0mg/kg, 靜脈 投與한 實驗 7例를 綜合한 것이다. 尿量은 $0.25 \pm 0.06 \text{ ml/min}$ 의 대조치에 對하여 $0.12 \pm 0.04 \text{ ml/min}$ 의 減少가 實驗終了時까지 繼續되었 다. 이 減少率은 統計적으로 意義가 있었다. GFR와 RPF는 各各 $3.53 \pm 0.52 \text{ ml/min}$ 와 $11.47 \pm 1.94 \text{ ml/min}$ 의 對照值에 對하여 尿量의 減少率과 비슷하게 減少하였다. 그러나 FF(filtration fraction)은 $34.2 \pm 4.87\%$ 의 對照值에 對하여 第1期의 $5.58 \pm 2.15\%$ 의 增加를 비롯하여 第4期에는 $10.18 \pm 3.75\%$ 의 增加를 나타내었다.

Cosm는 全實驗期間에 多같이 有意性인 減少를 나타내었으나 T^C_{H₂O}는 意義있는 變化가 없 었다. E_{Na}와 FE_{Na}도 尿量의 減少에 比例하였으나 E_K는 減少의 傾向을 나타내나 그 減少率이 극히 적으며 有意性인 것도 아니었다.

Table V는 debrisoquine 1.0mg/kg를 靜脈內 連續적으로 反復投與한 後 나타나는 腎臟機 能의 變化를 觀察한 6例를 各各 綜合하여 統計處理한 것이다. Debrisoquine 1.0mg/kg를 첫 번째 投與하였을 때 對照值 $0.18 \pm 0.02 \text{ ml/min}$ 에 對하여 첫 20分間을 $0.20 \pm 0.08 \text{ ml/min}$, 다 음 20分間은 $0.26 \pm 0.09 \text{ ml/min}$ 가 減少하였다.

同一動物에서 debrisoquine 1.0mg/kg를 連續적으로 두 번째로 投與하였을 때도 對照值 $0.33 \pm 0.11 \text{ ml/min}$ 에 對하여 $0.58 \pm 0.18 \text{ ml/min}$ 와 $0.51 \pm 0.17 \text{ ml/min}$ 가 減少하였다.

이때의 腎臟機能의 變化는 debrisoquine 1.0mg/kg를 一回만 投與한 實驗(table IV)와 같은 樣相을 나타내었다. 뿐만 아니라 debrisoquine 1.0mg/kg를 一回만 投與하였을 때 比하여 尿

Table V—Changes of renal function by intravenous repeated administration of 1.0mg/kg debrisoquine in rabbits.

	1st administration			2nd administration		
	Control	0—20min	20—40min	Control	0—20min	20—40min
Vol (ml/min)	±0.18 0.12	-0.2g* ±0.08	-0.26* ±0.09	0.33 ±0.11	-0.58** ±0.18	-0.51** ±0.17
GFR (ml/min)	5.45 ±0.77	-1.72** ±0.46	-1.41* ±0.53	5.49 ±0.95	-2.24** ±0.61	-2.49* ±0.92
RPF (ml/min)	9.95 ±1.36	-2.20* ±0.79	-3.05** ±0.76	11.32 ±1.80	-4.84** ±1.56	-4.50* ±1.98
E_{Na} (μ Eq/min)	8.68 ±1.69	-2.18* ±0.78	-2.84** ±0.82	11.23 ±3.79	-6.81** ±2.18	-9.40* ±3.39
E_K (μ Eq/min)	3.55 ±0.85	-0.02 ±0.46	-0.24 ±0.56	4.75 ±1.10	-1.88 ±0.65	-1.93 ±0.46

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Phentolamine was given at 2mg/kg i.v.
Other are legends as in previous tables.

량의 減少率이 增大됨과 比例하여 腎機能의 低下現象도 深化되었으며 統計的으로도 有意性이 있었다.

Debrisoquine의 腎臟作用에 對한 Phentolamine의 影響—Phentolamine 2.0mg/kg 靜脈投與하여 交感神經의 α -受容體를 遮斷하여 血壓이 降下된 상태에서 debrisoquine 1mg/kg을 投與하여 腎臟機能의 變化를 觀察하였다. 本 質驗에서는 phentolamine의 신장에 대한 直接的인 作用에 對하여서는 觀察하지 않았지만, debrisoquine의 作用은 phentolamine을 投與한 後 나타난 腎臟機能을 對照值로 하여 觀察하였다.

Phentolamine으로 處理한 家兎에서 debrisoquine 1.0mg/kg 靜脈投與 結果 尿量の 減少率이 phentolamine 非處理家兎에서 debrisoquine 1.0mg/kg 때에 比하여 頓化된듯 하였으나 6例中 어느 境遇나 有意性인 減少를 나타내었다.

Table VI—Changes of renal function by intravenous administration of debrisoquine in phentolaminized rabbits.

	Control	0—20min	2—40min	40—60min	6'—80min
Vol (ml/min)	0.11 ±0.02	-0.02 ±0.01	-0.05** ±0.02	-0.06** ±0.02	-0.05** ±0.01
GFR (ml/min)	3.72 ±0.59	-0.66 ±0.54	-1.74* ±0.63	-2.19*** ±0.42	-2.20*** ±0.35
RPF (ml/min)	7.60 ±1.42	-1.40 ±1.10	-4.10** ±1.25	-4.40*** ±0.99	-4.13*** ±0.79
E_{Na} (μ Eq/min)	7.21 ±0.79	+1.69 ±2.17	-3.48 ±1.01	-4.81 ±0.61	-5.14*** ±0.50
E_K (μ Eq/min)	1.15 ±0.27	-0.13 ±0.12	-0.49* ±0.19	-0.57*** ±0.15	-0.43** ±0.13

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Phentolamine was given at 2mg/kg i.v.
Other legends are as in previous tables.

Table VII—Changes of renal function by intraventricular administration of 0.1mg/kg debrisoquine in rabbits.

	Control	0—20min	20—40min	40—60min	60—80min
Vol (ml/min)	0.14 ±0.01	0.00 ±0.00	-0.02 ±0.01	-0.01 ±0.02	-0.01 ±0.02
GFR (ml/min)	3.90 ±0.55	+0.30 ±0.21	+0.42 ±0.36	-0.45 ±0.44	-0.52 ±0.53
RPF (ml/min)	8.44 ±0.76	+0.21 ±0.34	-0.76 ±0.59	-2.02 ±1.05	-1.16 ±1.11
Cosm (ml/min)	0.22 ±0.02	+0.010 ±0.011	-0.020 ±0.090	-0.020 ±0.022	-0.004 ±0.018
T ^c _{H₂O} (ml/min)	+0.09 ±0.14	+0.008 ±0.006	+0.004 ±0.005	+0.010 ±0.014	+0.010 ±0.019
E _{Na} (μEq/min)	5.83 ±1.06	+0.48 ±1.73	-2.33** ±0.69	-3.48* ±1.27	-3.53* ±1.35
E _K (μEq/min)	3.84 ±0.56	+0.14 ±0.36	-0.64 ±0.32	-1.10 ±0.60	-1.06 ±0.45

Mean ± S.E. from 8 experiments. Other legends are as in previous tables.

即, debrisoquine 1.0mg/kg 單獨群에서의 尿量の 減少率은 약 48%인데 對하여 phentolamine 處理後 debrisoquine 1.0mg/kg群에서는 20%였다.

그러나 GFR나 RPF도 debrisoquine 單獨群에서 最大減少率은 各各 約 15.9%와 23%인데 對하여 phentolamine 處理群에서는 59%와 58%였다.

또한 E_{Na}도 phentolamine 處理群에서 顯著하였다(table IV).

側腦室內 Debrisoquine의 腎臟作用—Debrisoquine 腎臟作用의 中樞性 여부를 檢討하기 위하여 0.1mg/kg i. v. c. (intraventricular administration)를 投與한 後 腎臟機能의 變化를 觀察하였다. 이 때 尿量은 觀察하면 약간의 傾向은 나타났으나 意義있는 것은 아니었고 GFR나 RPF도 아무런 有意性인 結果를 觀察할 수 없었다. 그러나 E_{Na}만은 debrisoquine 投與 第 2 期부터 第 4 期까지 有意性인 減少를 나타내었고 E_K도 약간의 減少의 傾向을 나타내었다(table VII).

Debrisoquine의 降壓作用—血壓의 腎臟作用에 變化가 至大한 影響을 미치므로 debrisoquine의 抗利尿作用이 血壓變化의 影響인가를 檢討하기 위하여 이 實驗을 施行하였다.

Fig. 1은 腎臟實驗과 同一量의 debrisoquine 0.1, 0.3 및 1.0mg/kg를 靜脈 投與한 結果이다.

Debrisoquine 0.1 및 0.3mg/kg, 靜脈 投與에서는 降壓狀態가 繼續되었다.

이 降壓狀態에서 다시 投與한 debrisoquine 1.0mg/kg 靜脈 投與에서는 더 이상의 降壓反應은 觀察할 수 없었다.

Fig. 2의 좌측은 phentolamine 處理家兎에서의 debrisoquine의 作用이고 Fig. 2 우측은 i. v. c.로 debrisoquine을 投與한 結果이다.

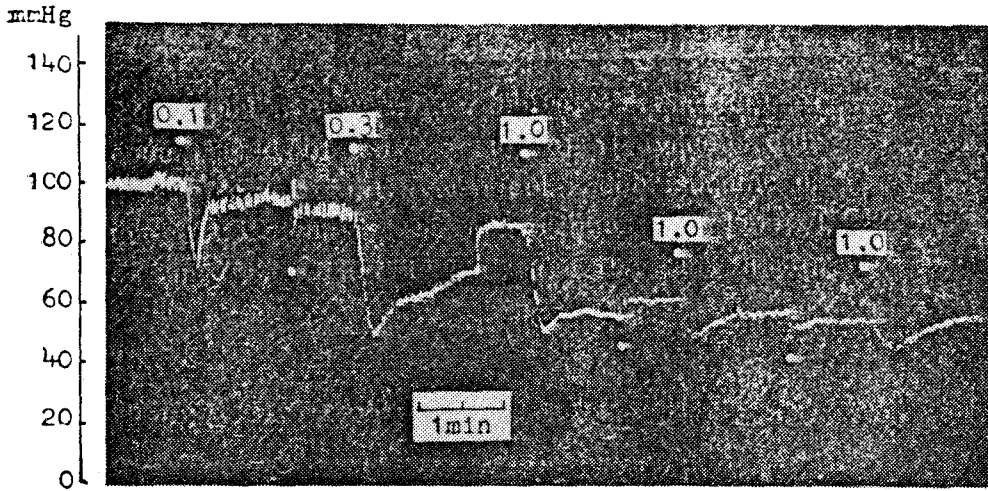


Figure 1—Effect of debrisoquine on blood pressure in rabbit. At upper white dots 0.1, 0.3 and 1.0mg/kg of debrisoquine were successively injected into ear vein at the intervals of about 15–20min., at lower dots tracing was stopped for about 15–20min. Time; 1 min.

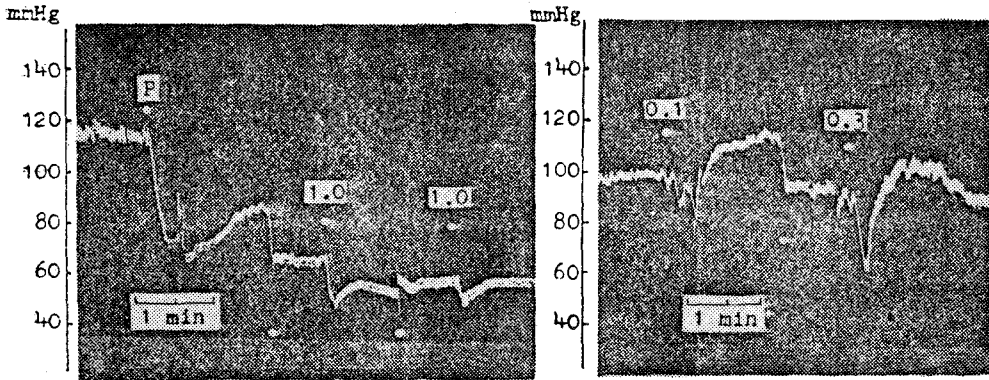


Figure 2—Debrisoquine on blood pressure in rabbits. Left, effect of phentolamine on the hypotensive action of intravenous debrisoquine, right, effect of intraventricular debrisoquine on blood pressure. P denotes the intravenous injection of phentolamine (2mg/kg). Other legends are the same as in Fig.1.

Phentolamine 2.0mg/kg, 靜脈投與로 血壓이 降下된 後 繼續되었다.

이 狀態에서 投與한 debrisoquine 1.0mg/kg, 靜脈投與는 血壓에 何等の 影響을 미치지 못하였다(Fig.2-left). Debrisoquine을 側腦室內에 投與한 結果, 血壓이 降下되었으나 20分後 쯤에는 降下된 血壓이 完全히 回復됨을 觀察하였다. 側腦室內 debrisoquine의 投與量은 腎臟 實驗과 같은 量인 0.1mg/kg였다.

考 察

Adrenergic neuronal blocking agent로 알려진 debrisoquine의 家兔腎臟에 對한 影響을 觀察하였다.

Debrisoquine 少量(0.1, 0.3mg/kg)을 靜脈內에 投與하였을 때에는 腎臟機能이 減少되는 傾向을 보였으나 有意性인 變化는 觀察할 수 없었다. 그러나 많은 量(1.0mg/kg)에서는 尿量을 비롯하여 腎血流量과 系毬體濾過率이 有意性 있는 減少를 나타내었고 濾過分率(filtration fraction,)만은 增加하였다. 나아가 Cosm(osmolar clearance)는 감소하였으나 $T^C_{H_2O}$ (negative free water clearance)에는 別變化가 없었다.

尿中 Na^+ 및 K^+ 의 배설량의 減少와 더불어 K^+/Na^+ 比가 顯著히 增大되었다. 또한 FE_{Na} (fractional excretion of filtered sodium)도 減少하였다.

Debrisoquine(1.0mg/kg)의 反復投與에 依하여서도 尿量減少現象이 뚜렷하였다. Debrisoquine의 抗利尿作用은 phentolamine의 前處理에 依하여 影響을 받지 않았다.

側腦室內的 debrisoquine(0.1mg/kg)은 腎臟機能에 有意性인 變化를 나타내지 않았다.

以上の 結果를 보아 家兔에서의 debrisoquine은 抗利尿作用을 나타내며 그 作用機轉은 腎血流力學的인 減退와 腎細尿管에서의 Na^+ 再吸收의 促進에 起因된 것으로 思料되었다. Debrisoquine은 高血壓에 使用되어 왔을 뿐만 아니라^{2,4)} 개의 靜脈內에 投與時 交感神經纖維末端에서의 catecholamine의 遊離抑制에 依한 腎細尿管에서의 電解質의 再吸收抑制과 血流力學的變化에 依하여 利尿作用을 나타내는 것으로 알려져 있다.⁵⁾ 그러나 本 實驗에서는 反對로 抗利尿作用을 나타내었다. 나아가 連續的으로 debrisoquine 同量(1.0mg/kg)을 投與하여 血壓降下에 影響을 주지 않았을 때에도 抗利尿作用을 나타내었다.

이 점은 家兔에서의 bethanidine의 作用⁹⁾과 類似한 結果이나 guanethidine⁸⁾과는 전혀 다른 樣相이다. Guanethidine은 初回投與에서는 抗利尿作用이 나타나면서 血壓의 甚한 降下를 나타내나 連續的인 第二回 投與에서는 血壓에 아무런 影響을 미치지 않으면서 利尿作用을 나타내었다.⁸⁾ 이 guanethidine의 作用은 初回投與에서는 甚한 血壓降下 때문에 guanethidine 腎臟作用이 은폐되는 것으로 생각되었다. Debrisoquine의 抗利尿作用機轉을 檢討하여 보면 腎血流量的 減少에 系毬體濾過率을 優先的으로 생각할 수 있다. 一般的으로 腎血流量이 減少하면 이에 따라 系毬體濾過率도 減少하게 되고 나아가 尿량이 적어진다. 腎細尿管에서의 正常的인 作動이 일어난다 하여도 腎細尿管에의 Na^+ 負荷가 減少되므로 尿中 Na^+ 排泄量이 減少하게 된다.¹³⁾ 이 때에 腎細尿管의 作用없이 系毬體濾過率의 減少에 依하여서만 抗利尿作用이 나타나는 것이라면 腎細尿管에서의 Na^+ 再吸收率이나 FE_{Na} 는 變化가 없게 된다. 또한 抗利尿作用이 腎血流力學的 變化없이 腎細尿管에서 Na^+ 再吸收促進에 依한 Na^+ 排泄의 減少에 依하여 일어나는 境遇라면 腎血流量이나 系毬體濾過率에는 變化가 없을 것이다. 그러나 本 實驗結果는 GFR 및 RPF의 減少와 더불어 FE_{Na} 의 減退를 나타내었다. 따라서 debrisoquine

의 家兎에서의 抗利尿作用은 兩作用, 即 腎血流力學的인 變化와 腎細尿管에서의 作用을 兼有한 것으로 思料된다. 먼저 GFR의 減少機轉을 檢討하여 보면 debrisoquine의 adrenergic neuronal blocking action에 依한 血壓降下에 따른 結果로 생각할 수 있다. 그러나 本 實驗에서는 血壓降下에 따른 GFR의 減少의 結果라고만 보기에 는 어려움이 있다. 왜냐하면 α -수용체 차단제로 血腎이 降下하면 sinoaortic 或은 baroreceptor의 反射促進으로 交感神經末端에서 norepinephrine 遊離의 增加로 血中 norepinephrine의 濃도가 增加함을 觀察하고 더 이상 血壓降下를 防止한다는 報告¹⁴⁾가 있는가 하면 持續的인 血壓降下는 腎臟에서의 腎血流나 濾過率이 autoregulation 되지 않고 renal afferent arteriale의 繼續된 收縮을 일으켜 腎血流의 減少를 招來하며 여기에 renin이 關與한다는 說¹⁵⁾도 있다. 그러나 本 實驗에서 renin의 activity를 側定하지 않았기 때문에 debrisoquine이 renin 分泌를 增加시키고 그 結果 angiotensin이 腎血管을 收縮시켜 血流力學的 減退를 일으킬 수 있다는 것은 斷定할 수는 없다. 또한 debrisoquine은 adrenergic neuronal blocking agent라는 點을 생각하면 norepinephrine의 유리도 기대할 수가 없다. 그러나 本 實驗에서 α -blocking agent인 phentolamine의 전처리에 依한 血壓이 降下된 狀態나 debrisoquine을 初回投與後 血壓降下 狀態에서 血壓에 何等의 影響을 미치지 않는 第二回 投與時에서도 debrisoquine의 抗利尿作用의 深化現象이 發見되었음은 GFR의 減少가 어떤 原因에 依한 血壓降下에 따른 것 이라고만은 생각할 수 없을 것 같다.

GFR와 RPF의 變化는 vas afferense와 vas efferense에 對한 影響이 크게 作用하는데¹⁶⁾ vas afferense가 收縮하면 GFR 및 RPF가 다같이 減少하고 이의 擴張 即 抵抗性의 減少는 GFR와 RPF가 다같이 增大된다.

그러나 vas efferense의 收縮은 RPF의 減少와 GER의 增大를, 이의 擴張은 GFR의 減少와 RPF의 增大를, 即 FF(filtration fraction)의 감소를 招來케 되는데 本 實驗에서는 FF가 增加하였으므로 debrisoquine의 作用點을 vas efferense arteriale의 tone의 增加에 있는 것으로 思料된다.

腎細尿管에서의 debrisoquine의 作用點을 遠位細尿管으로 생각된다. 遠位細管에는 aldosterone의 影響을 받는 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 交換 pump가 存在하며 尿中에 排泄되는 大部分의 K^+ 은 이 遠位部에서 Na^+ 과 交換되어 나오는 것이다.¹⁷⁾ 따라서 이 pump의 抑制는 尿中の Na^+ 의 增加와 K^+ 의 減少를 招來하여 K^+/Na^+ 比는 減少할 것이고 이 pump의 活性은 Na^+ 의 減少와 K^+ 의 增加, 即 K^+/Na^+ 比의 增大를 나타낸다. 本 實驗의 結果는 後者 即 K^+/Na^+ 比의 增大이므로 遠位部가 그 作用點이라고 생각되어진다. 만약에 近位部(近位細尿管 or Henle's loop)에서 Na^+ 의 再吸收를 促進한다면 K^+/Na^+ 比에 有意性인 變化를 가져오지 않을 것이다.

이러한 pump에서의 aldosterone 樣作用은 直接的인지 adrenal cortex를 통한 間接的作用인가는 더 많은 追求가 必要하다. 나아가 이와같은 作用이 debrisoquine의 交感神經遮斷과 어떤 關聯性이 있는가를 確認하기 위하여서도 더 많은 研究가 必要하겠지만 腎臟에서의 adr-

energetic 특히 α -adrenergic system을 자극하면 近位細尿管에서의 $\text{Na}^{+18,19}$ 과 fluid²⁰의 再吸收를 促進한다. 따라서 이의 抑制는 natriuresis와 利尿作用을 나타낸다. 그러므로 debrisoquine의 adrenergic neuronal blocking action으로는 이 抗利尿作用을 說明할 수 없고 오히려 debrisoquine이 adrenergic neuronal blocking action 外에 adrenergic stimulative action을 갖고 있는지도 모를 일이다.

Debrisoquine이 adrenergic stimulative action의 可能性은 개에서 debrisoquine을 一側 腎動脈에 投與하였을 때 抗利尿作用이 나타나는 點⁵⁾과 給付시켜 본다면 전혀 可能性이 없는 것도 아니다. 그러나 확실한 것은 더 많은 實驗을 要한다. 나아가 이 debrisoquine의 中樞의 腎臟作用은 側腦室內 投與로 有意性인 作用이 나타나지 않았기 때문에 그 可能性은 稀薄한 것으로 생각된다.

結 論

交感神經纖維末端 遮斷的인 debrisoquine의 家兎 腎臟에 對한 作用을 觀察한 바는 다음과 같다.

Debrisoquine 少量(0.1, 0.3mg/kg)을 靜脈內에 投與하였을 때에는 腎臟機能에 有意性인 變化를 觀察할 수 없었으나 많은 量(1.0mg/kg)에서는 尿量을 비롯하여 腎血流量과 糸球體濾過率의 有意性인 減少를 나타내었고 濾過分率(filtration fraction)은 增加하였다.

나아가 Cosm은 減少하였으나 $\text{T}^{\text{C}}_{\text{H}_2\text{O}}$ 는 別變化는 觀察할 수 없었다. 尿中 Na^+ 排泄量과 FE_{Na} (fractional excretion of filtered sodium)의 減少와 K^+/Na^+ 比의 增大를 나타내었다.

Debrisoquine(1.0mg/kg)의 反復投與에 依하여서도 尿量減少現象이 뚜렷하였다. Debrisoquine의 抗利尿作用은 phentolamine에 依하여 影響을 받지 않았으며 側腦室內의 debrisoquine (0.1mg/kg)도 腎臟機能에 有意性인 變化를 나타내지 않았다.

以上の 結果를 보아 家兎에서의 debrisoquine은 抗利尿作用을 나타내며 그 作用機轉은 腎血流力學的인 減退와 腎細尿管에서의 Na^+ 再吸收의 促進에 依한 것으로 思料되었다.

文 獻

- 1) R. A. Moe, H. M. Rates, I. M. Palkoski and R. Banziger, *Curr. Ther. Res.*, **6**, 299, (1964)
- 2) D. Athanassiadis, W. I. Cranston, B. E. Juel-Jensen and D. O. Oliver, *Brit. Med. J.*, **2**, 732, (1966)
- 3) A. E. Gent and A. P. C. Bacon, *The Practitioner*, **198**, 673, (1967)
- 4) A. H. Kitchin and R. W. D. Turner, *Brit. Med. J.*, **2**, 728, (1966)
- 5) 林東潤, 藥學會誌, **25**, 15, (1981)
- 6) R. L. Williams, J. E. Maines III and J. E. Pearson, *J. Pharmacol. Expt. Ther.*, **177**, 69, (1971)
- 7) 高錫太, 藥學會誌, **222**, 138, (1978)
- 8) 高錫太, 金成源, 藥學會誌, **17**, 31, (1973)

- 9) 李殷和, 中央醫學, **36**, 283, (1979)
- 10) R.A. Phillips, *Quantitative clinical chemistry*, vol.2, Williams and Wilkins, **1944**.
- 11) H.W. Smith, N. Finkelstein, L. Aliminosa, B. Crawford, B. Graber, *J. Clin. Invest.*, **24**, 388, (1945)
- 12) G.W. Snedecor and W.G. Cochran, *Statistical methods*, 6th ed. Iowa, **1973**.
- 13) R.E. Pitts, *Physiology of the kidney and body fluid*, Year Book Med. Publ. Inc., Chicago 3rd ed., **1974**.
- 14) C.A. Hamilton, J.L. Reid and C. Zamboulis, *Brit. J. pharmacol.*, **754**, 17, (1982)
- 15) A.C. Guyton, *Medical physiology*. 6th ed. Saunders, **1981**, p.430~432.
- 16) 徐炳喆, 大韓藥理學雜誌, **2**, 13, (1966)
- 17) G. Giebisch, G. Malnic and R.W. Berliner, Renal transport and control of potassium excretion, In: 「TheKidney」, edited by Brenner and Rector, Saunders **1981**, p.408.
- 18) J.R. Gill, Jr, and A.G.J. Casper, *Am. J. Physiol.*, **223**, 1201, (1972)
- 19) J.K. Kim, S.L. Linas and R.W. Schrier, *Pharmacol. Rev.*, **31**, 169, (1980)
- 20) Y.L. Chan, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **215**, 65, (1980)