

개의 腎內 血流에 미치는 Dopamine의 影響

高 錫 太·姜 浩 淵

朝鮮大學校 藥學大學

(Received March 15, 1984)

Influence of Dopamine on Intrarenal Blood Flow in Dog

Suk Tai Ko and Ho Youn Kang

College of Pharmacy, Chosun University, Kwangjoo 500, Korea

Abstract—In order to certify the diuretic mechanism of dopamine, this study was performed in dog. The following results were obtained. Dopamine, when given intravenously, produced diuresis, and increased glomerular filtration rate(GFR), renal plasma flow(RPF), and amount of sodium excreted in urine. When infused directly into a renal artery, dopamine elicited a marked diuresis confined only to the infused side, with concomitant rises in osmolar clearance and sodium excretion as well as a slight increase in free water clearance. Simultaneously total renal plasma flow and medullary plasma flow increased markedly with a increase of glomerular filtration rate and renal plasma flow. Medullary concentration gradient of sodium also markedly lowered in the infused kidney. These changes were not observed during mannitol diuresis and renal action of dopamine were not apparent in dog pretreated with haloperidol. From the above experimental results, it is thought that dopamine, when given into a vein or infused directly into a renal artery, induces diuresis, and the mechanism of its action is due to dual actions which are hemodynamic effect along with glomerular filtration rate, and the increased response in the medullary blood flow.

Dopamine은 norepinephrine의 前驅物質¹⁾로서 中樞神經系 特히 basal ganglia에 多量存在²⁻³⁾하며 parkinsonism 때에는 substantia nigra와 corpus striatum의 dopamine의 含量이 減少됨이 알려져 있다.⁴⁻⁵⁾

少量的의 dopamine을 實驗動物에 注射하거나 注入하면 血壓이 下降되는데 이는 postsynaptic dopamine 受容體의 興奮에 그 原因이 있는 것으로 보고 되어 있는가⁶⁻⁸⁾ 하면 神經節이나 presynaptic dopamine 受容體의 興奮에 依하여 交感神經性 血管 收縮性을 抑制하여 血管擴張의 結果를 가져올 可能性도 있는 것으로 알려져 있다.⁹⁻¹¹⁾ 正常人¹²⁻¹³⁾이나 鬱血性 心不全症을 가진 사람¹⁴⁾에 dopamine을 靜脈內 注入하면 尿中 Na⁺ 배설과 腎血流 및 絲絨體濾過率이 增加된다. 또한 개에서도 腎血管이 擴張¹⁵⁾되는데 이 作用은 直接的인 dopamine 受容體에 作用한다는 說과¹⁶⁾ 心搏出量의 增加에 依한 間接作用이란 說¹⁷⁾이 있다. 나아가 한쪽 腎동맥에 dopamine을 注入할때 注入腎에서의 尿量增加와 腎血流增加가 나타나나 絲絨體濾過率은 兩쪽 다같이 增加 된다는 보고가 있으나¹⁸⁾ 腎內血流의 變化에 對하여서는 報告된바가 없다. 따라서 dopamine의 腎臟作用을 확실히 하기 爲하여 髓質 및 乳頭部를 灌流하는 直血管이 對向流增幅系를 이루고 髓質高張性을 維持하는데 重要한 役割을 함이 알려져 있으므로¹⁹⁻²⁰⁾ 이 髓質血流에 對하여 dopamine이 어떤 影響을 미치는가를 檢討하고 또한 腎髓質에 축적된 Na⁺가 얼마나 流失 되는가를 究明하고자 개를 이용하여 本 實驗을 施行하였다.

實驗方法

實驗에는 體重 10~16kg의 雌雄雜犬을 使用하였으며 實驗前夜에는 絶食 시켰으나 물은 自由로 取하도록 하였다. 麻醉는 pentobarbital sodium 35mg/kg *i.v*로 施行하였으며 必要에 따라 適當量을 追加하였다. 麻醉된 犬은 動物固定臺에 背位로 固定하고 呼吸을 容易하게 하기 爲하여 氣道에 endotracheal tube를 넣어 固定하였으며 犬의 體溫維持를 爲하여 白熱燈을 實驗이 끝날 때까지 照射하였다.

注液의 注入은 上肢정맥을 利用하였고 集尿는 雌犬인 경우 Foly's catheter를 通하여, 雄犬인 경우 正中切開하여 兩側 輸尿管에 插入 固定한 polyethylene 관을 通하여 施行되었다. 腎동맥內에 藥物을 投與하는 境遇는 雌雄 區別없이 다같이 正中切開하여 兩側 輸尿管에 polyethylene관을 插入固定 하여 따로따로 集尿토록 하고 切開部位를 封鎖한 後 犬을 側臥位로 바꾸어 flank incision을 加하여 腎동맥을 分離 露出시켜 鈎狀으로 구부린 24 gauge 注射針을 가는 polyethylene 管에 連結하여 腎동맥을 穿刺하여 Harvard infusion pump로서 0.9% saline을 18ml/hr 速度로 注入하여 注射針이 막히지 않도록 하였다. 藥物의 投與는 投與할 藥物을 溶解한 同一 saline으로 交換하여 注入하거나 onset로 注射하였다. 腎정맥內 血液의 採取는 左側의 ovarian vein 또는 spermatic vein을 結紮切斷하여 가는 polyethyl管을 넣어 腎정맥內로 導入시켜 腎洞에 들어간 것을 確認한 뒤 固定하고 0.9% saline을 18ml/hr 速度로 注入함으로써 管內의 血液凝固를 防止하였다가 必要에 따라 동맥血과 同時에 採取하였다. 동맥血의 採取는 股동맥內 heparin saline으로 채워 插入固定한 polyethylene관을 通하였으며 採血後에 다시 heparin으로 채워두었다.

Clearance 物質인 creatinine과 p-aminohippuric acid(PAH)는 願하는 血中濃度에 到達하도록 初回量(creatinine : 50mg/kg, PAH 6mg/kg)을 注射한 後 尿中에 排泄되는 量만큼 注液內에 첨가하여 一定한 血中濃度를 維持토록 하였다. Mannitol diuresis때는 0.9% saline 一定量을 注入한 後 10% mannitol을 注入하여 尿量이 一定하게 되었을때 實驗을 施行하였으며 haloperidol (dopamine receptor inhibitor)은 한쪽 腎동맥內 注入하였다. 腎內血流의 測定은 Pilkington의 方法²¹⁾에 따랐다. 即 동맥血 및 腎정맥血을 同時에 採血하여 곧바로 동맥血은 10倍容, 정맥血은 5倍容의 10% trichloroacetic acid로 除蛋白하여 血中 PAH를 血漿內 및 尿中 PAH와 同時測定 하였다. 한편 동맥血의 hematocrit를 測定하여 다음과 같은 公式에 따라 計算하였다.

$$TRBF = \frac{(U_{PAH} - V_{PAH}) \times V}{A_{PAH} - V_{PAH}}$$

$$TRPF = TRBF \times (1 - H_{CT})$$

$$MPF = TRPF - C_{PAH}$$

여기에서 TRBF=total renal blood flow(總腎血流), TRPF=total renal plasma flow(總腎血漿流), MPF=medullary plasma flow(腎髓質血漿流)이며 U_{PAH} , A_{PAH} 및 V_{PAH} 는 各各 尿中, 동맥血中 및 정맥血內의 PAH의 농도이며 V 는 尿의 流量, H_{CT} 는 hematocrit, C_{PAH} 는 PAH의 clearance를 表示한다.

腎組織內의 Na^+ 의 測定은 實驗이 끝난 即時 兩側 renal pedicle을 結紮한 다음 腎을 摘出하여 腎臟을 縱軸으로 兩分하여 外部로부터 皮質, 髓質 및 乳頭部를 大別하여 濾過紙를 利用, 除濕한 다음, 各部位를 100~150mg程度 秤取하여 perchloric acid와 濃 HNO_3 (1;10) 混合溶液으로 試驗管內에서 消化시킨 後 適當히 稀釋하여 測定하였다.

血漿 및 尿中 PAH는 Smith 等의 方法²²⁾, creatinine은 Phillips의 方法²³⁾에 依하여 測定하였고 Na⁺ 및 K⁺은 flame photometer로 osmolarity는 osmometer로 測定하였다.

使用 藥物中 dopamine HCl (KLKl Lab, Young Jin)은 0.9% saline에, haloperidol HCl(McNele Lab)은 3N HCl 0.1ml을 包含한 propylene glycol 1ml에 50mg의 haloperidol을 용해시켰고 使用時 0.9% saline에 稀釋시켜 使用하였다.

實 驗 結 果

정맥내 投與한 Dopamine作用—生理食鹽水를 注入하여 尿量이 一定하게 된다음 dopamine을 6.0μg/kg i.v.로 注入하였을때 尿量이 增加하였으며 이때 糸球體濾過率(GFR)과 腎血漿流量(RPF)이 增大되었고 나아가 尿中 Na⁺ 排泄量(E_{Na})의 增加現象이 나타났다.

Table I은 dopamine을 정맥內에 投與한 實驗中 代表的인 한 例이다.

Table II는 dopamine을 정맥內에 投與하고 經時的 變化를 觀察한 6例를 綜合한 것이다.

尿量을 보면 對照值 3.22±0.54(mean±S.E) ml/min에 對하여 첫 10分間은 1.05±0.16ml/min의 增加를 나타냈으며 이 增加는 統計學的으로 아주 意義있는(P<0.01) 結果였다. 이런 尿量의 增大현상은 實驗이 끝나는 40分까지 계속되었다. 이때의 GFR와 RPF는 尿量의 增大와 大體的으로 比例하였으며 E_{Na}는 最高 50%의 增加를 나타내었다. 이때의 Cosm는 3.41±0.23ml/min의 對照值에 對하여 最高 1.52±0.38ml/min의 增加로 有意性을 나타내었으나 C_{H₂O}는 오히려 有意性은 없으나 減少의 傾向을 나타내었다.

Table I- Protocol of a representative experiment showing the influence of dopamine on the renal function of dog.

Male dog, 13.0kg, fasted overnight.

9:50' : Anesthesia with pentobarbital sodium, 35mg/kg, i.v.

10:00' : Infusion of 8 ml/min saline into right arm vein, Median laparotomy and both ureters cannulated for urine collection.

11:30' : Prime injection of 650mg creatinine and 78mg PAH. Infusion of a solution containing creatinine 3.2g, PAH 440mg and NaCl 9g in a liter at a speed of 4ml/min.

12:20' : Collection of urine started.

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF	Cosm (ml/min)	C _{H₂O}	E _{Na} (μEq/min)
0~10	2.70	63.0	113.2	3.70	-1.00	375.3
10~20	2.70	61.4	110.7	3.68	-0.98	386.1
Dopamine 6.0μg/kg/min, i.v.						
20~30	3.70	69.0	144.4	4.77	-1.07	525.4
30~40	4.25	70.0	158.2	5.64	-1.39	658.8
40~50	4.60	75.2	160.0	6.45	-1.85	717.6
50~60	6.00	74.5	192.3	6.51	-0.51	888.0

Abbreviation: Vol: urine flow, GFR: glomerular filtration rate, RPF: renal plasma flow, Cosm and C_{H₂O}: clearances of osmolar substance and free water, resp. E_{Na}(: amounts of sodium excreted in urine.

Table II—Changes of renal function by dopamine (6.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. i.v) in dog.

	Control	0'~10'	10'~20'	20'~30'	30'~40'
Vol (ml/min)	3.22 \pm 0.54	+1.05 \pm 0.16***	+1.30 \pm 0.19***	+1.17 \pm 0.17***	+1.25 \pm 0.28***
GFR (ml/min)	53.6 \pm 3.63	+4.6 \pm 0.89***	+7.0 \pm 1.40***	6.3 \pm 5.64***	+7.5 \pm 15.9***
RPF (ml/min)	119.7 \pm 4.27	+50.5 \pm 4.69***	+51.2 \pm 7.42***	+67.1 \pm 15.98***	+58.7 \pm 9.86***
Cosm (ml/min)	3.41 \pm 0.23	+1.15 \pm 0.32**	+1.80 \pm 0.65*	+1.35 \pm 0.31**	+1.52 \pm 0.38**
C _{H₂O} (ml/min)	0.19 \pm 0.39	-0.10 \pm 0.20	-0.34 \pm 0.38	-0.16 \pm 0.26	-0.27 \pm 0.38
E _{Na} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	387.0 \pm 2.25	+176.2 \pm 38.76***	+212.3 \pm 44.13***	+202.3 \pm 20.79***	4.182 \pm 48.99***

Mean values and S.E. from 6 experiments are shown. P-values were obtained by comparing with corresponding control values. *P<0.05 **P<0.02 ***P<0.01 Other abbreviations are as in Table I.

腎동맥內投與한 Dopamine 作用—Dopamine의 腎血流量의 增加에 依한 利尿作用이 신장에 대한 直接作用인지 그렇지 않으면 內因性物質을 통한 間接的인 作用인가를 檢討하기 爲하여 한쪽 腎동맥內에 dopamine을 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 의 速度로 注入한 結果, 注入腎에 限하여 尿量이 增加하였고 이때의 腎기능의 變化는 注入腎(實驗腎)에서만 腎동맥內投與時와 같은 樣相을 나타내었다.

Fig. 1은 한쪽 腎동맥內에 dopamine을 投與한 實驗中 한例이다.

이와같은 實驗으로 dopamine의 腎臟作用은 腎臟에 對한 直接的이며 腎內血流的 變化에 기인됨을 알 수 있었다. 따라서 尿의 농축에 重要的 役割을 하는 腎內血流 특히 腎髓質血流 分布와 腎內의 Na^+ 농도에 어떤 影響을 나타내는가를 檢討하고자 하였다.

Table III는 腎內血流分布에 對한 dopamine 影響을 檢討한 實驗中 代表的인 한 例이다.

먼저 生理食鹽水를 注入하여 尿量이 增加하여 安定상태에 이르렀을 때 대조기로 10分間 二回의 尿量을 측정한 後 한쪽 腎동맥內에 dopamine을 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 로 注入한 結果 注入腎에서 앞의 實驗(Fig. I)과 같은 양상이 나타났다.

이때 前述한 Pilkington 方法²¹⁾에 따라 測定한 總腎血漿流(TRPF)를 보면 82.4 및 81.4

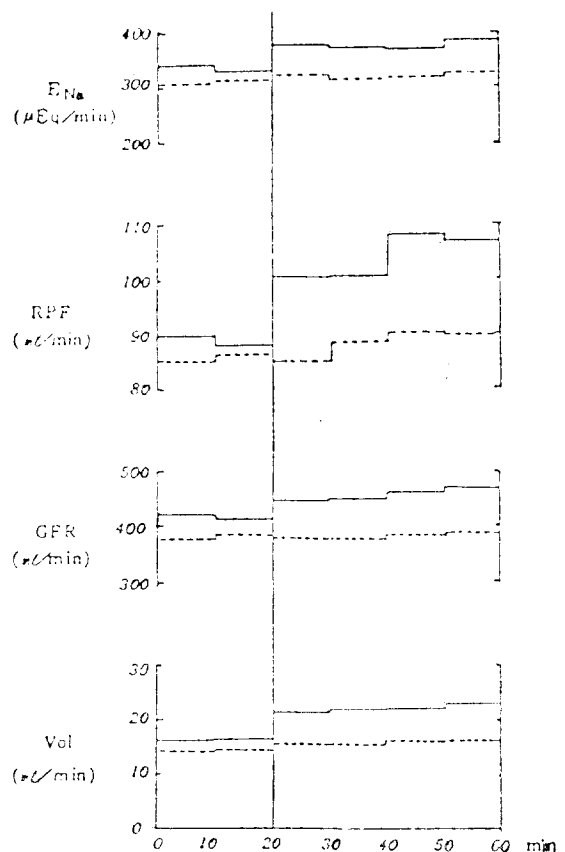


Fig. 1—Effect of dopamine on renal function of dog. 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ of dopamine was infused into left renal artery. Continuous lines indicate the experimental side, and broken lines the contralateral side. Other abbreviations are as in the Table I.

Table III—Protocol of an experiment showing the influence of dopamine infused into a renal artery on various parameters of renal function of dog.

Male dog, 13.0kg, fasted overnight.

9. 20' : Anesthesia with pentobarbital sodium 35mg/kg. i.v.

9. 50' : Infusion of 8ml/min saline into right arm vein, Both ureters cannulated through median laparotomy and urine collected separately. P.E. catheter was inserted into left renal vein via spermatic vein and kept patent with saline infusion of 18ml/hr. Left renal artery was cannulated with curved 24 gauge needle and infused with saline, 18ml/hr.

11. 00' : Pime injection of 650mg creatinine and 78mg PAH. Infusion of a solution containing 4.3g creatinine and 590mg PAH in a liter at a speed of 3ml/min.

12. 40' : Collection of urine started.

Time (min)	Vol (ml/min)		GFR (ml/min)		RPF (ml/min)		TRPF (ml/min)		MPF (ml/min)		Cosm (ml/min)		C _{H₂O}		E _{Na} (μEq/min)	
	E	C	E	C	E	C	E	E	E	C	E	C	E	C		
0~10	0.90	0.90	26.4	24.7	81.9	71.7	82.4	1.20	1.06	1.10	-0.16	-0.20	117.5	116.4		
10~20	0.90	0.85	26.1	24.5	80.4	71.0	71.4	1.00	1.08	1.13	-0.18	-0.28	111.4	105.2		
Dopamine 0.6μg/kg/min into left renal artery.																
20~30	1.40	1.05	23.6	25.8	85.8	69.1	104.0	18.2	1.38	1.17	0.02	-0.12	146.3	128.5		
30~40	1.80	1.05	30.3	25.7	98.9	70.9	128.0	29.1	1.63	1.21	0.07	-0.16	168.3	128.5		
40~50	1.80	1.00	31.0	25.7	93.7	71.0	131.2	37.5	1.71	1.21	0.09	-0.21	178.2	121.0		
50~60	1.70	1.05	29.2	24.9	99.0	68.9	114.1	15.1	1.71	1.11	-0.01	-0.06	168.3	112.0		

Abbreviations: TRPF: total renal plasma flow, MPF: medullary plasma flow. E. and C. means experimental and control kidney, resp. Other abbreviations are as in the Table I.

ml/min에서 dopamine 投與 첫 10分間은 104.0ml로 約 28% 정도 增加하였으나 30分경에는 131.2 ml/min로 62%정도 증대하였다.

腎髓質血漿流(MPF)는 1.2 및 1.0ml/min에서 첫 10分은 18.2ml/min로 增加하였고 30分頃에는 37.5ml/min로 增加하였다. Cosm도 현저하게 增加하였을 뿐 아니라 C_{H₂O}도 投入腎에서 뚜렷한 增加를 나타내었다.

Table IV는 腎內血流通分佈에 對한 dopamine의 影響을 檢討한 實驗 8例를 綜合 評價한 것이다.

이와같은 實驗이 끝난 後 即時 兩側 腎臟을 摘出하여 腎組織內의 Na⁺ 농도를 測定한 結果는 Table V와 같다.

皮質의 Na⁺含量은 對照腎보다 적었으나 통계학적 의의는 없었으며 外髓質(outer medulla)의 경우 對照腎의 Na⁺含量 115.2±21.08μEq/g에 比하여 實驗腎은 79.8±6.36μEq/g로, 內髓質(inner medulla)은 對照腎 120.1±19.18μEq/g에 對하여 實驗腎 94.1±15.9μEq/g로 有意性인 差異를 나타내었으나 乳頭部(papilla)인 경우는 有意性인 差異를 發見할 수 없었다.

Dopamine 利尿作用에 미친 Mannitol의 影響—mannitol로서 甚한 滲透利尿를 일으킨 狀態에서 dopamine의 作用을 檢討하였다. mannitol에 依하여 尿量이 현저하게 增加되었을 때 每10分間의 2期의 對照值를 모은 다음 dopamine을 한쪽 腎동맥에 注入하였을 때 注入腎에서 注入 첫 10分

Table IV—Changes of renal function by dopamine infused into a renal artery in dog.

		Control	0'~10'	10'~20'	20'~30'	30'~40'
Vol (ml/min)	E	1.39±0.32	+0.38±0.06***	+0.38±0.15*	+0.53±0.18*	+0.54±0.20*
	C	1.27±0.27	+0.07±0.01	+0.05±0.00	+0.02±0.10	+0.05±0.11
GFR (ml/min)	E	23.5±1.43	+2.28±0.59**	+2.13±0.07*	+2.58±0.72**	+2.63±1.06*
	C	23.4±0.37	+1.00±0.45	+0.05±0.37	+0.48±0.40	+1.2±0.77
RPF (ml/min)	E	67.3±3.99	+8.11±1.30***	+10.6±1.91***	+9.1±1.46***	+10.5±1.90***
	C	64.3±2.91	-0.1±0.96	-1.8±1.63	-1.93	+0.6±1.99
TRPF (ml/min)	E	83.3±5.32	+19.4±1.85***	+33.7±5.80***	+31.8±5.64***	+25.3±2.71***
MPF (ml/min)	E	15.9±4.44	+11.1±2.13***	+22.9±4.61***	+22.7±3.46***	+15.4±1.43***
Cosm (ml/min)	E	1.46±0.21	+0.24±0.05***	+0.25±0.08**	+0.27±0.08**	+0.27±0.12
	C	1.39±0.53	+0.07±0.04	+0.12±0.01	+0.14±0.71	+0.07±0.06
C _{H₂O} (ml/min)	E	0.05±0.13	+0.01±0.08	+0.01±0.07	+0.01±0.08	+0.01±0.07
	C	-0.12±0.13	-0.40±0.13**	-0.43±0.11**	-0.47±0.12**	-0.48±0.13**
E _{Na} (μEq/min)	E	178.2±40.67	+48.1±9.73***	+44.6±3.79***	+54.2±7.07***	+52.7±5.82***
	C	173.0±38.3	+11.6±4.52	+9.3±8.36	+9.7±8.13	+10.6±8.83

Mean values and S.E. from 8 experiments are shown. E and C means the experimental and control kidney respectively. Other abbreviations are as in the Table III.

Table V—Changes of concentration gradient of sodium in the kidney tissue by dopamine infused into renal artery of dog.

	Experimental	Control
Cortex	60.0 ± 10.91	65.9 ± 11.46
Outer medulla	79.8 ± 6.36**	115.2 ± 21.08
Inner medulla	94.1 ± 15.92**	120.1 ± 19.18
Papilla	109.9 ± 19.19	112.5 ± 21.51

All values are μEq/g wet tissue. *Significantly different from the control side. Data are from the experiment shown in the Table IV.

은 尿量이 약간 增加하였으나 有意性은 없었고 20분부터는 오히려 감소의 傾向이었다. 對照腎에서는 아무런 增加 없이 減少하였다.

이때의 實驗腎의 GFR나 RPF도 전혀 增加의 현상을 發見할 수 없었다. TRPF나 MPF는 增加의 현상이 나타났고 統計學的으로도 意義있는 것이었다. 그러나 그 增加의 傾向은 食鹽水利尿時에 比하여 顯著하게 頓化되었다. 이때 E_{Na}의 증가 현상은 없었다.

Table VI은 mannitol 利尿狀態에서 實施한 實驗 5例를 종합한 것이다. 이 mannitol 利尿時 dopamine의 作用을 檢討한 實驗에서 終了直後 摘出した 兩側 腎臟內의 Na⁺含量을 보면 實驗腎의 外髓質의 Na⁺含量이 對照腎의 그것에 比하여 약간 減少하였으나 有意性인 것은 아니었고 다른

Table VI—Retroptic action of dopamine infused into renal artery during mannitol diuresis.

		Control	0'~10'	10'~20'	20'~30'	30'~40'
Vol (ml/min)	E	4.28±0.09	+0.18±0.10	-0.38±0.10	-0.45±0.09	-0.10±0.11
	C	3.69±0.27	-0.04±0.03	-0.29±0.03***	-0.36±0.04***	-0.59±0.04***
GFR (ml/min)	E	21.4±1.69	-0.2±0.24	-2.6±0.46	-2.8±0.24	-2.4±0.60
	C	19.9±1.91	-0.1±0.25	-0.8±0.24	-1.3±0.38	-2.7±0.24
RPF (ml/min)	E	79.8±4.31	+5.8±1.55**	+4.5±1.56*	+6.0±1.60**	+2.9±1.36
	C	75.2±3.94	+4.5±1.71*	-2.6±1.74	+3.5±1.88	-5.1±2.25
TRPE (ml/min)	E	86.2±3.06	+7.1±1.83**	+8.9±1.75***	+5.6±1.64**	+10.9±2.14***
MPF (ml/min)	E	6.25±1.39	+1.4±0.62**	+4.6±0.99***	+5.3±0.49**	+8.1±1.88**
Cosm (ml/min)	E	3.82±0.32	+0.07±0.12	-0.36±0.14	-0.54±0.17**	-0.53±0.19*
	C	3.30±0.14	-0.09±0.06	-0.24±0.07**	-0.40±0.09***	-0.54±0.11**
C _{H₂O} (ml/min)	E	0.32±0.25	+0.13±0.04	+0.03±0.05	+0.14±0.06	-0.03±0.0
	C	0.44±0.31	+0.12±0.02	+0.03±0.04	+0.10±0.07	-0.06±0.09
E _{Na} (μEq/min)	E	241.2±3.07	+12.3±9.92	-44.4±12.86	-39.6±15.52	-57.5±13.97
	C	184.6±17.32	-5.8±2.93	-366.3±4.80	-39.3±4.99	-56.4±7.58

Mean values and S.E from 5 experiments. Other abbreviations are as in the Table III.

Table VII—Changes of concentration gradient of sodium in kidney tissue by dopamine infused into renal artery during mannitol diuresis in dog.

	Experimental	Control
Cortex	78.4 ± 13.51	67.2 ± 8.04
Outer medulla	92.5 ± 12.82	102.0 ± 11.62
Inner medulla	117.6 ± 8.00	118.9 ± 21.28
Papilla	113.5 ± 16.71	117.7 ± 18.19

All values are in μEq/g wet tissue Mean±S.E (n=5). Data are from the experiment shown in the Table VI.

部分에서의 Na⁺함량은 對照腎의 그것과 전혀 차이를 觀察할 수 없었다.

Table VII은 mannitol 利尿時의 實驗 5例에서 腎組織의 各部分의 Na⁺含量을 綜合한 것이다.

Dopamine의 利尿作用에 미치는 Haloperidol의 影響—Haloperidol은 dopamine receptor를 specific하게 차단하는 것으로 알려져 있다.²⁴⁾ 따라서 腎臟內에서의 dopamine作用이 haloperidol에 의하여 영향을 받는 dopamine 受容體에 의한 것인지를 把握하기 爲하여 이 實驗을 施行하였다. 이 dopamine 作用에 對한 haloperidol 影響의 實驗에 앞서 haloperidol 自體의 腎臟作用을 檢討하기 爲하여 haloperidol을 한쪽 腎동맥에 投與한 後 그 結果를 관찰하였다.

Table VIII은 haloperidol을 한쪽 신동맥에 0.2mg/kg 투여한 후 0.1mg/kg/hr 速度로 注入한 5例를 綜合한 것이다. Table VIII에서 보는바와 같이 haloperidol에 依하여 注入腎에서의 尿量은

Table VIII—Influence of haloperidol infused into renal artery on renal function of dog.

		Control	0'~10'	10'~20'
Vol (ml/min)	E	1.77 ± 0.17	+0.39 ± 0.14	+0.55 ± 0.25
	C	2.37 ± 0.31	+0.09 ± 0.12	+0.02 ± 0.11
GFR (ml/min)	E	20.4 ± 1.64	-0.26 ± 0.63	+0.19 ± 0.72
	C	24.7 ± 1.31	+1.61 ± 1.63	+0.39 ± 0.76
RPF (ml/min)	E	59.5 ± 3.47	-2.21 ± 1.63	-1.74 ± 0.85
	C	70.9 ± 1.90	-4.36 ± 1.94	-3.44 ± 1.67
Cosm (ml/min)	E	1.73 ± 0.20	+0.42 ± 0.11	+0.34 ± 0.11
	C	2.36 ± 0.18	+0.2 ± 0.07	+0.04 ± 0.06
C _{H₂O} (ml/min)	E	-0.45 ± 0.16	+0.59 ± 0.05	+0.09 ± 0.06
	C	0.01 ± 0.20	-0.02 ± 0.05	+0.01 ± 0.07
E _{Na} (μEq/min)	E	228.1 ± 22.43	+25.8 ± 18.55	+41.1 ± 11.84
	C	315.9 ± 41.45	+16.9 ± 11.41	+6.05 ± 10.65

Mean values and S.E. from 5 experiments are shown. Haloperidol (0.2mg/kg and 0.1mg/kg/hr) was infused into renal artery for 20 min. Other abbreviations are as in the Table II.

Table IX—Influence of haloperidol infused into renal artery on renal action of dopamine (6.0μg/kg/min. i.v.) in dog.

		Control	0'~10'	10'~20'	20'~30'	30'~40'
Vol (ml/min)	E	2.20±0.35	+0.11±0.16	+0.06±0.05	-0.36±0.30	-0.17±0.03
	C	2.45±0.25	+0.43±0.11***	+0.34±0.05***	-0.15±0.14	-0.47±0.20
GFR (ml/min)	E	22.5±1.02	+0.53±0.43	+0.92±0.52	-0.38±0.54	-0.14±0.61
	C	26.2±1.55	+1.34±0.55*	+1.36±0.49*	-0.14±0.45	-1.04±1.02
RPF (ml/min)	E	65.5±5.66	+6.8±0.22***	+6.4±1.65**	+9.3±1.53**	+7.9±1.25***
	C	34.2±4.47	+13.2±3.60***	+12.4±2.70***	+10.6±2.11***	+10.6±1.45***
Cosm (ml/min)	E	2.05±0.17	+0.06±0.11	+0.11±0.04	-0.16±0.10	-0.29±0.08
	C	2.37±0.15	+0.37±0.10***	+0.30±0.05***	-0.20±0.16	-0.34±0.19
C _{H₂O} (ml/min)	E	0.29±0.18	-0.10±0.10	-0.14±0.10	-0.15±0.12	-0.23±0.11
	C	0.08±0.16	+0.1±0.03**	+0.04±0.08	-0.04±0.05	-0.16±0.08
E _{Na} (μEq/min)	E	262.0±20.8	+16.4±16.53	+12.2±6.48	-5.2±14.40	-10.3±16.60
	C	305.1±37.17	+68.2±17.97***	+65.7±4.14***	-0.16±12.62	-40.3±13.51

Mean values and S.E. from 8 experiments are shown. Other abbreviations are as in the Table II.

이 增加의 傾向을 나타내었으나 意義있는 것이 아니었고 다른 腎臟기능에도 何等의 影響을 관찰할 수가 없었다. 그러나 dopamine의 作用에 對한 haloperidol의 影響은 haloperidol值를 對照值로 하여 觀察하였다.

Table IX는 haloperidol을 腎動脈內에 初回量 투여 후 20分間 注入하고 dopamine을 靜脈內 6.0 μ g/kg/min로 注入하여 haloperidol의 注入腎과 反對腎에 있어서의 dopamine의 作用을 比較檢 討한 實驗 8例를 綜合 處理한 것이다.

尿量을 보던 dopamine注入에 依하여 haloperidol 注入腎에서는 별 變化가 없었으나 그렇지 않 은 對照腎은 뚜렷한 증가 현상이 나타났다. 그러나 對照腎에서의 尿量增加作用도 20分까지 계속 되었고 30分부터는 나타나지 않았다.

이때의 腎機能 變化는 對照腎은 dopamine의 作用이 첫 20分間 나타났으나 實驗腎은 dopamine 의 作用이 大部分 나타나지 않았다. 그러나 腎血流量만은 약간의 증가현상이 觀察되었으나 對照 腎의 그것에 比하여 顯著히 둔화되었다.

考 察

Dopamine을 개의 靜脈內에 投與하였을때 尿量의 增加와 더불어 腎血流量 및 사구체濾過率이 增加하였으며 나아가 Cosm와 尿中 Na⁺ 및 K⁺ 排泄量이 增加하고 腎細尿管에서의 Na⁺ 및 K⁺의 再吸收率이 減少하였다. 한쪽 腎動脈에 dopamine을 投與하였을때 注入腎에 限하여 利尿作用과 더불어 靜脈投與時와 같은 樣相을 나타내었으며 나아가 腎總血漿流量(TRPF)과 腎髓質血漿流量(MPF)의 增加가 나타났다. 이때의 腎臟組織 特히 腎髓質內的 Na⁺ 勾配가 顯著히 減少되었다. 이러한 利尿作用과 腎髓質血漿流量의 增加作用은 mannitol 利尿時에는 나타나지 않았고 haloperidol의 前處置에 依하여서도 顯著하게 減弱되었다.

이와같은 dopamine 利尿作用은 腎臟血管의 擴張으로 因한 腎血流의 增加에 依하여 사구체濾過 率增大와 더불어 腎髓質血流의 增加로 因하여 腎髓質에 對向流 增幅系에 依하여 形成된 Na⁺ 농 도 勾配가 流失됨으로서 나타난 것으로 생각된다. 이는 haloperidol에 영향을 받는 dopamine 수용 체가 관여되는 것으로 思料된다. 腎內血流의 分布를 測定하는 方法은 放射能을 利用하는 方法,²⁵⁾ 光電管을 利用하는 方法,²⁶⁻²⁷⁾ 水素利用法²⁸⁾ 및 Diodras I³¹을 利用하는 方法²⁹⁾等 여러가지 複雜한 方法이 있으나 本研究에서는 PAH extraction을 利用한 簡便한 方法²¹⁾을 利用하였다. 이 方法은 Reubi의 假說³⁰⁾을 근거로 한 것으로 皮質血流에서는 PAH가 100% 除去되나 髓質血流에서 는 전혀 除去되지 않기 때문에 TRPF는 C_{PAH}의 差가 髓質血流(MPF)에 해당한다는 것이다. 即 正常人에서는 PAH의 추출율(E_{PAH})이 0.91이므로 91%가 皮質血流이고 9%는 髓質血流라고 하였 다. 이는 너무 單純하다는 反論도 있으나 Pilkington等²¹⁾은 이 方法의 妥當性을 支持하였으며 他 方法 即 mannitol, acetylcholine, norepinephrine 등의 注入時의 腎內血流의 質的인 變動이 光電管 을 利用한 Thurau等³¹⁾의 實驗結果와 잘 一致함을 보여주었다. 따라서 本 研究은 이 方法으로 dopamine의 腎內血流의 變動을 觀察하였다.

Dopamine의 정맥投與時 腎血流量의 增大에 따른 利尿作用은 他報告¹⁵⁾와 잘 一致한다. 나아가 一側 腎動脈內投與時, 投與腎에 限한 利尿作用과 腎血流 및 사구체濾過率의 有意性인 增大를 나 타내었다. 이는 兩側 다같이 사구체濾過率이 增加한다는 보고¹⁸⁾나 心搏出量의 增加에 따른 二次 的인 作用¹⁷⁾에 依한 腎血流의 增加란 說과는 相異하였다. 또한 dopamine의 腎臟作用의 起始의 迅速함을 보건대 體內에서 유리되는 어떤 內因性物質에 依하거나 어떤 代謝產物에 依한 可能性 은 극히 희박하다. 따라서 本實驗에서 dopamine 利尿作用은 우선 腎臟血管의 直接的인 擴張에 依한 것으로 思料된다.

Dopamine이 髓質血流(MPF)를 增大시킨것을 腎臟生理學의 知識으로 생각하여보면 尿의 농축

은 對向流增幅系를 이루고 있는 Henle's loop가 中心的 役割을 하며, 上行脚에서 水分을 同伴하지 않고 Na^+ 가 再吸收되고, Na^+ 가 下行脚으로 다시 循環함으로써 髓質組織에 高張性이 成立하게 되며, Henle's loop와 平行하게 走行하는 集合管에서 水分이 高張性인 組織間隙內로 被動的으로 吸收된다.^{32~33)} 이 때 直血管(vasa recta)을 通하는 血流도 역시 對向流交換系를 이루고 組織內의 高張性を 保存하는 役割을 하며, 따라서 髓質을 通한 血流가 比較的 적다는 事實도 高張性의 保存에 有利하다는 것이 알려져 있다.²⁶⁾ 만약에 髓質血流가 급격히 增加하는 경우는 組織內의 高張性이 流出되기 때문에 尿의 농축능력이 低下하게 될것이다. 이와같은 事實을 근거로 하여 dopamine의 作用을 檢討하여 보면 dopamine에 依하여 髓質血流가 顯著히 增加하였으며 髓質內의 Na^+ 含量이 뚜렷하게 감소되었으므로 dopamine의 利尿作用은 사구체濾過率의 增加가 重要的 役割을 하지만 髓質血流의 增大도 크게 奇與하고 있다고 생각하여진다. 그러나 dopamine 利尿作用은 이와같이 血流에 미치는 作用以外에 腎細尿管細胞에 直接的인 作用可能性이 있다고 생각할 수도 있으나 斷定하기는 어렵다. 왜냐하면 血流에 미치는 作用, 即 사구체濾過率의 增大와 髓質血流의 增大만으로 利尿作用이 나타나는 것이라면 尿의 濃縮能力이 顯著히 減少하게 된다. 即 Cosm의 增加와 $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}$ 의 增大가 나타나야 할것인데도 髓質血流 測定實驗 8例中 몇例(Table III을 비롯한 4例)를 除外하고는 減少의 양상을 띄었고 平均値로는 약간 增加의 傾向이나 有意성이 없으므로, 換言하면 $\text{T}^{\text{C}}_{\text{H}_2\text{O}}$ (negative free water clearance)의 有意性인 減少가 없으므로 尿의 濃縮能力이 減少의 傾向은 있으나 斷定的으로 減少한다고 보기 어렵다. 따라서 Na^+ 의 再吸收의 抑制가 髓質血流增加에 依한 것이라고만 하기는 困難하다고 생각되기는 하지만, 尿의 濃縮能力이 크게 減少되지 않았다 하더라도 Na^+ 再吸收率의 減少가 腎細尿管에서 直接的인 Na^+ 再吸收抑制에 依한 것이라면 尿中 Na^+ 배설량의 增加는 理解가 되지만, 이때 組織內에 이미 存在한 高張성은 쉽게 消失되지 않을 것이고 組織內 Na^+ 勾配가 줄지 않을 것이다. 또한 mannitol 利尿時에도 Na^+ 再吸收效의 減少는 나타날 것이다. 그러나 本實驗에서는 組織內의 Na^+ 勾配가 顯著히 減少하였고 mannitol 利尿時 dopamine의 作用이 나타나지 않았다. 따라서 著者は 腎細尿管細胞의 Na^+ 輸送에 對한 dopamine 受容體는 생각할 必要가 없는 것으로 看做되나 把握이 힘든 他機轉도 介在할 可能性을 完全히 抑除할 수는 없다고 본다.

Mannitol 利尿時는 髓質血流가 增加되어 髓質의 Na^+ 勾配가 流失됨은 여러實驗에서 확인된바 가 있을뿐 아니라²¹⁾ mannitol 注入時 RPF는 變動이 없으나 GFR은 顯著하게 감소된다는 것이 보고된 바 있다.³⁵⁾ 따라서 mannitol에 依하여 이미 髓質血流가 增加하고 사구체濾過率이 減少된 상태에서 dopamine의 腎藏作用이 나타나지 아니함은 充分히 理解가 되는 것으로 생각된다. 또한 haloperidol은 dopamine 受容體를 차단하는 藥物²⁴⁾로 알려져 있다. 이 haloperidol처리 狀態에서 dopamine에 依한 腎藏機能이 나타나지 않거나 顯著히 抑制된 것은, dopamine의 腎血管 擴張에 依한 利尿作用이 haloperidol에 영향을 받는 dopamine 受容體에 關與함을 알 수 있다.

結 論

Dopamine의 利尿作用 機轉을 究明하기 爲하여 개를 利用, 實驗한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. Dopamine을 개의 靜脈內에 投與한 結果, 利尿의 作用하였으며 이때에 腎血漿量을 비롯하여 사구체濾過率과 尿中 Na^+ 排泄量이 增加하였다.
2. 한쪽 腎동맥에 dopamine을 投與하였을때 實驗腎에 限하여 尿量 및 사구체濾過率의 增大와

尿中 Na⁺ 및 Cosm의 增加를 나타내었다. 나아가 腎總血漿流量과 腎髓質血漿流量的 增加를 볼 수 있었다. 또한 腎臟各部組織內的 Na⁺含量도 實驗腎에 限하여 減少하였으며 특히 腎髓質部에서 顯著하였다.

3. Dopamine의 利尿作用은 mannitol 利尿時엔 나타나지 않았고, haloperidol의 前處置로 顯著하게 抑制되었다.

以上の 結果를 보아 dopamine의 利尿作用은 腎血漿流의 增加에 依한 사구체濾過率의 增大外에 腎髓質血流의 增大가 크게 奇與하는 것으로 思料된다.

文 獻

1. H. Blaschko, Development of current concepts of catecholamine formation, *Pharmacol. Rev.* **11**, 307 (1959).
2. A. Carlson, The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacol. Rev.* **11**, 490 (1959).
3. A.H. Anton and D.F. Sayre, The distribution of dopamine and dopa in various animals and a method for their determination in diverse biological material, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **145**, 326 (1964).
4. O. Hornykiewicz, Dopamine and brain function. *Pharmacol. Rev.* **18**, 925 (1966).
5. A. Barbeau, Some biochemical disorders in Parkinson's disease, *A review, J. Neurosurg.* **24** suppl. part II, 162 (1966).
6. R.G. Sampon, G.C. Scroop and W.J. Louis, Cardiovascular effects of dopamine in the anesthetized dog, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **1**, 3 (1974).
7. P.E. Setler, R.G. Pendleton and E. Finlay, The cardiovascular action of dopamine and the effects of central and peripheral catecholaminergic receptor blocking agents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **192**, 702 (1975).
8. M.F. Lokhandwala and J.P. Buckleg, Analysis of presynaptic inhibitory actions of various dopamine analogs on sympathetic neurotransmission in mongrel dogs. *Life Sci.* **10**, 507 (1977).
9. M.G. Bogaert, A.F. DeSchaepdryver and J.L. Willems, Dopamine induced neurogenic vasodilation in the intact hindleg of the dog. *Brit. J. Pharmacol.* **59**, 283 (1977).
10. M. Laubie, H. Schmitt and E. Falg, Dopamine receptors in the femoral vascular bed of the dog as mediators of a vasodilator and sympathoinhibitory effect, *Eur. J. Pharmacol.* **42**, 307 (1977).
11. M.F. Lokhandwala, J.P. Buckley, Presynaptic dopaminergic receptors as mediators of dopamine-induced inhibition of neurogenic vasoconstriction. *Eur. J. Pharmacol.* **45**, 305 (1977b).
12. R.H. McDonald, Jr., L.I. Goldberg, J.L. McNay and E.P. Tuttle, Jr., Effects of dopamine in man: Augmentation of sodium excretion, glomerular filtration rate, and renal plasma flow. *J. Clin. Invest.* **43**, 1116 (1964).
13. K. MacGaffey and H. Jick, Studies on the mechanism of sodium diuresis following dopamine. *Clin. Res.* **13**, 311 (1965).
14. L.I. Goldberg, R.H. McDonald, Jr. and A.M. Zimmerman, Sodium diuresis produced by dopamine in patients with congestive heart failure. *New Engl. J. Med.* **269**, 1060 (1963).
15. J.L. McNay, R.H. McDonald, Jr. and L.I. Goldberg, Direct renal vasodilation produced by dopamine in the dog. *Circ. Res.* **16**, 510 (1965).
16. B.K. Yeh, J.L. McNay and L.I. Goldberg, Attenuation of dopamine renal and mesenteric vasodilation receptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **168**, 303 (1969).
17. J.L. McNay and L.I. Goldberg, Hemodynamic effects of dopamine in the dog before and after L-adrenergic blockade. *Circulation Res.* **16**, 510 (1965).
18. M.B. Meyer, J.L. McNay and L.I. Goldberg, Effects of dopamine on renal function and hemodynamics in the dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **156**, 186 (1967).
19. H. Wirz, The production of hypertonic urine by the mammalian kidney, *Ciba symposium on the kidney*. London, J & A. Churchill, Ltd, 1954. P. 38.

20. R.F. Pitts, *The physiological basis of diuretic therapy*, C.C. Thomas, Springfield, Ill., 1959. P.67.
21. L.A. Pilkington, R. Binder, J.C.M. de Haas, and R.F. Pitts, Intrarenal distribution of blood flow. *Am. J. Physiol.* 208, 1107 (1965).
22. H.W. Smith, N. Finkelstein, L. Aliminos, B. Crawford and M. Graber, The renal clearance of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man, *J. Clin. Invest.* 24, 288 (1945).
23. R.A. Phillips, in *Quantitative clinical chemistry*, Methods edited by J.P. Peters and D.D. Van Slyke, Baltimore, Wilmliams & Wilkims, 1944. Vol. 2.
24. B.K. Yeh, J.L. McNay and L.I. Goldberg, Attenuation of doamine renal and mesenteric vasodilation by haloperidol: Evidence for a specific dopamine receptor. *J. Pharmacol, Exp. Ther.* 168, 803 (1969).
25. L.S. Lilienfield and H.C. Maganzini, Regulation of medullary blood flow. *Proc, 1st Int. Congr. Nephrol.* P. 562, Geneve/Evian, 1960.
26. K. Kramer, K. Thureau und P. Deetjen, Hämodynamik des Nierenmarkes, *Acrh. ges. Physiol.* 270, 251 (1960).
27. K. Thureau, Fundamentals of renal circulation, *Proc. 2nd Int. Congr. Nephrol. Prague* 1963, Excerpta medica, 1974, P. 51.
28. K. Aukland, Study of renal circulation with inert gas: measurements in tissue, *Proc. 3rd Int Congr. Nephrol.* Washington 1966, Vol. 1, P.188, Karger, (Baser/New York), 1967.
29. L.M. Slotkoff and G.M. Eisner, Functional separation of renal corticalmedullary circulation: Significance of diodrast extraction. *Am. J. Physiol.* 214, 935 (1968).
30. F. Reubi, Objections al athéorie de la séparation intrarénale des hématies et du plasma (Pappenheimer). *Helv, Med. Acta* 25, 516 (1958).
31. K. Thureau, P. Deetjen and K. kramer, Hämodynamik des Nieren markes, II. Mitteilung. *Arch Ges. Physiol.* 270, 270 (1960).
32. H. Wirz, B. Hargitay and W. Kuhn, Lokalisation des Konzentrierungsprozesses in der Niere durch direkte Kryoskopie. *Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta* 9, 196 (1961).
33. R.W. Beriner and C.M. Bennett, Concentration of urine in the mammalian kidney, *Am. J. Med.* 42, 77 (1967).
34. O.M. Lilien and R. Spitzer, The counter-current system and osmotic diuresis. *J. Urol.* 92, 9 (1964).
35. W.E. Braun and L.S. Lilienfield, Renal hemodynamic effects of mannitol infusion. *J. Clin. Invest.* 41, 1347 (1962).