

Bumetanide의 利尿作用에 關한 研究

高 錫 太·金 日 龍

朝鮮大學校 藥學大學

(Received April, 10, 1985)

Studies on Diuretic Action of Bumetanide

Suk Tai Ko and Il Lyong Kim

College of Pharmacy, Chosun University, Kwang-Joo, 500, Korea

Abstract—Bumetanide, when given intravenously in dogs, induced a potent diuresis with an increased amounts of sodium and potassium excreted in urine due to inhibition of reabsorbing them in renal tubule. Furthermore, clearances of osmolar substance and para-aminohippuric acid were increased, but clearance of free water diminished without any change of creatinine clearance. Bumetanide, administered directly into a renal artery, elicited diuresis only in the infused(experimental) kidney by the same mode of action as in the intravenous cases in renal function of the dog. Renal effects of intravenous bumetanide after pretreatment with the small dose of indomethacin (5.0mg/kg) revealed reduction only in clearance of para-aminohippuric acid. However the much dose of indomethacin (5.0mg/kg+5.0mg/kg/hr) or arachidonic acid showed a significant inhibition in the change rates of all renal function by bumetanide. Moreover, pretreatment of probenecid also made a marked reduction in renal effects induced by bumetanide. From the above results, it is thought that bumetanide causes diuretic action due to dual mechanism inhibiting reabsorption of electrolytes in loop of Henle and increasing blood flow in kidney, that are provoked through the mediation of prostaglandins.

Bumetanide(3n-butylamino-4-phenyl-5-sulfamoyl benzoic acid)는 metanilamide의 誘導體로서 개^{1,2)}를 비롯하여 고양이³⁾에서 利尿作用을 나타내나 白鼠²⁾에서는 廣範圍하게 代謝되기 때문에 그 效果가 없는 것으로 알려져 있다.

Bumetanide는 sulfonamide系 化合物이긴하나 그 構造式은 benzothiadiazine類와 相異하며 sulfamyl group의 ortho位에 phenoxy基를 가지고 있는 bumetanide는 furosemide와 그 作用이 類似하며 furosemide에 比하여 效力이 훨씬 큰 利尿劑로 알려져 있다.⁴⁻⁶⁾ Bumetanide와 類似한 것으로 알려진 furosemide의 腎臟作用에 對하여 많은 것, 即 Henle's loop에서 作用하는 것으로 알려진 furosemide⁷⁾는 total renal blood flow가 增加하고^{8,9)} 이 增加는 強力한 prostaglandin의 合成 抑制劑인^{10,11)} indomethacin에 依하여 抑制된다.¹²⁾ 그러나 家兎에서는 indomethacin에 依하여 furosemide의 鹽類排泄作用도 거의 完全하게 抑制된다.¹³⁾ 또한 사람에 있어서는 家兎에서와 비슷하게 furosemide 投與後에 나타나는 sodium diuresis가 indomethacin의 前處置에 依하여 減少되었다.^{14,15)} 이런 點은 內因性 prostaglandin이 furosemide의 鹽類排泄作用을 媒介하는 것 같다는¹³⁾ 報告가 있으며 나아가 cat와 사람에서 probenecid는 furosemide의 作用을 抑制하는 것으로 알려져 있다.¹⁶⁾ 따라서 furosemide와 같이 Henle's loop에 作用點을 갖는 것으로 알려진 bumetanide³⁾의 利尿作用과 prostaglandin과의 關係 및 probenecid와의 關係를 檢討 究明하고자 本實驗을 施行

하여 知見을 얻었기에 報告하는 바이다.

實驗方法

動物實驗—實驗動物로는 體重 10.~14.0kg의 雜犬을 雌雄區別없이 使用하였으며 實驗前日은 絶食시켰으나 물은 自由로 取하도록 하였다. 麻醉는 pentobarbital sodium을 35mg/kg 比로 靜脈內에 投與하여 施行하였으며 實驗中 必要에 따라 追加 投與하였다. 麻醉된 개는 背位로 動物固定臺에 固定하고 呼吸을 容易하게 하기 위하여 氣道內에 endotracheal tube를 挿入固定하였으며 體溫 維持를 위하여 白熱燈을 繼續하여 照射시켰다. 注入液의 注入과 藥物投與는 上肢靜脈을 通하였다. 集尿는 雌雄關係없이 正中切開하여 兩側 輸尿管에 polyethylene管을 넣어서 하였다. 한 쪽 腎動脈內에 藥物을 投與하는 경우에는 靜脈內藥物投與와 같이 正中切開하여 兩輸尿管에 polyethylene관을 挿入固定하여 兩側을 따로따로 集尿토록 한 다음 개를 側臥位로 再固定하였다. 다음 flank incision으로 腎動脈을 露出시킨 後 가는 polyethylene관으로 注入 pump와 連結된 鈎型으로 구부린 23 gauge 注射針으로 穿刺하여 12ml/hr의 速度로 0.9% saline을 注入하여 注射針이 막히지 않도록 하였다가 對照期後에 實驗藥物의 必要한 量을 0.9% saline 0.5ml에 용해시켜 穿刺한 注射針을 通하여 注射한 다음 다시 對照期와 같은 速度로 0.9% saline을 繼續注入하였다. Clearance 測定物質(creatinine과 p-aminohippuric acid)은 願하는 血中濃도에 一時에 到達하도록 初回量을 投與한 後 곧이어 尿中排泄되는 量만큼 注入液에 添加하여 血中濃도가 一定하게 維持토록 하였다. 血液의 採取는 股動脈에 heparin용액을 채워 挿入固定한 polyethylene管을 通하여 clearance마다 그 中間에 行하여 곧 血漿을 遠沈分離한 다음 冷藏庫에 保管하였다가 尿와 함께 分析에 使用하였다. 血漿 및 尿中の creatinine은 Phillips方法¹⁷⁾, p-aminohippuric acid는 Smith 等の 方法¹⁸⁾으로 測定하였고 Na^+ 과 K^+ 은 flamephotometer로 osmolarity는 osmometer로 測定하였다.

使用藥物—bumetanide(Leo Co.), creatinine anhydrous(Sigma Co.), p-aminohippuric acid(PAH; Sigma Co.), arachidonic acid(Sigma Co.), indomethacin HCl(Merk Sharp & Dohme Co.), probenecid(Merk Sharp & Dohme Co.) 등으로 indomethacin HCl은 最少의 5% sodium carbonate용액으로 용해시킨後 0.9% saline으로 희석¹⁹⁾시켰으며 이때의 최종용액의 pH는 7.5程度였다. Probenecid는 1N NaOH 溶液으로 용해시킨後 1N HCl 溶液으로 中和시켜 使用하였으며 다른 약물은 0.9% saline에 용해시켜 使用하였다.

實驗結果

靜脈內의 作用—生理食鹽水を 注入하여 尿量이 一定하게 되었을 때 bumetanide 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v.로 投與하였다. 第1期에서 부터 尿量의 增加現象이 나타났으며 다음 期에서의 尿量은 더욱 顯著하였다. Table I은 bumetanide 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v.로 投與한 實驗 6例中 代表的인 한 例이다. 尿量은 對照值 1.30 및 1.25ml/min에서 bumetanide 投與後 처음 10分 동안에 2.60ml/min로 다음 10分 동안(第2期)에서는 5.05ml/min로 그 增加率이 더욱 뚜렷하였다. 그러나 第3期에서는 그 增加率이 頓化되었고 第4期에서는 對照值와 거의 같은 程度의 尿의 流出을 나타내었다. 이때의 腎內의 變化를 보면 糸絛體濾過率(Ccr)에 別變化가 없으면 腎血漿流量(C_{PAH})은 尿量과 거의 比例할 程度로 變化하였다. 나아가 Cosm(osmolar clearance)도 尿量과 더불어 增加하였으나 $C_{\text{H}_2\text{O}}$ (free water clearance)는 尿量과 反比例하였다. 또한 尿中 $\text{Na}^+(\text{E}_{\text{Na}})$ 과 $\text{K}^+(\text{E}_{\text{K}})$ 이 尿量의 增加와 더불어

Table I-Protocol of a representative experiment showing the effect of bumetanide on the renal function of dog.

Time (min)	Vol (ml/min)	C _{Cr} (ml/min)	C _{PAH} (ml/min)	C _{OSM} (ml/min)	C _{H₂O} (ml/min)	E _{Na} (μEq/min)	R _{Na} (%)	E _K (μEq/min)	R _K (%)
Male dog, 14.0kg, fasted overnight									
9:00' : Anesthesia with pentobarbital sodium, 35mg/kg, i.v. Endotracheal tube intubated.									
9:20' : Infusion of 0.9% NaCl solution into a proleg's vein with a speed 10ml/min, Both ureters catheterized for collection of urine and a femoral artery cannulated for sampling of blood.									
11:00' : Prime injection of 700mg creatinine and 84mg PAH. Infusion changed with solution containing 3.5g creatinine, 480mg PAH and 9g NaCl in a liter with a speed 5ml/min.									
12:50' : Collection of urine began									
0'—10'	1.30	63.2	122.8	2.54	-1.24	286.3	98.0	36.0	90.8
10'—20'	1.25	62.8	122.0	2.46	-1.21	280.0	98.1	35.6	90.6
Bumetanide 3.0μg/kg, i.v.									
20'—30'	2.60	55.0	138.0	3.86	-1.26	493.0	96.1	58.5	83.0
30'—40'	5.05	55.2	182.8	6.89	-1.84	808.0	92.2	93.4	72.9
40'—50'	2.70	56.5	172.4	4.52	-1.82	499.5	95.3	71.6	79.7
50'—60'	1.90	57.4	170.9	3.39	-1.49	351.5	96.7	57.0	84.1

Vol=rate of urine flow, C_{Cr} and C_{PAH} are clearances of creatinine and p-amino hippuric acid(PAH), reps. C_{OSM} and C_{H₂O} are clearances of osmolar substances and free water, resp. E_{Na} and E_K are excretory rates of sodium and potassium in urine. R_{Na} and R_K are reabsorption rates of sodium and potassium in renal tubules.

Table II-Changes of renal function by bumetanide(1μg/kg, i.v.) in dog.

	Control	0'—10'	10'—20'	20'—30'
Vol(ml/min)	2.72±0.35	+0.05±0.04	+1.65±0.11***	+0.35±0.31
C _{Cr} (ml/min)	56.9 ± 1.26	-2.4 ± 0.95	+2.2 ± 1.81	-0.5 ± 1.65
C _{PAH} (ml/min)	46.4 ± 95.2	-3.6 ± 3.08	+23.4 ± 3.77***	+2.1 ± 4.60
C _{OSM} (ml/min)	4.23± 0.32	-0.02± 0.14	+0.77± 0.16***	-0.35± 0.43
C _{H₂O} (ml/min)	-1.51± 0.51	+0.04± 0.10	-0.22± 0.06**	+0.05± 0.15
E _{Na} (μEq/min)	461.4±37.26	-11.1±16.16	+86.2 ±21.17***	-33.3 ±47.96
R _{Na} (%)	94.6± 0.44	-0.1± 0.13	-0.9 ± 0.31*	+0.4 ± 0.41
E _K (μEq/min)	35.8± 3.96	+1.0± 0.48	+18.3 ± 6.69*	+1.6 ± 2.07
R _K (%)	87.3± 1.54	-0.8± 0.02	-2.5 ± 0.34***	-2.8 ± 1.54

Mean±S.E. from 6 experiment. Significance of paired differences from control periods were tested with student's "t" test. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.02$; ***, $p < 0.001$. Other legends are the same in table I.

이 증가하였으며, 腎細尿管內의 Na⁺(R_{Na}) 및 K⁺(R_K)의 再吸收率은 減少하였다. Table II는 bumetanide를 1μg/kg i.v.로 投與한 實驗 6例를 綜合 處理하여 bumetanide 投與後의 腎臟기능의 變化率을 나타낸 것이다. Table II에서 먼저 尿量을 보면 對照值 2.72±0.35(mean ±S.E.)ml/

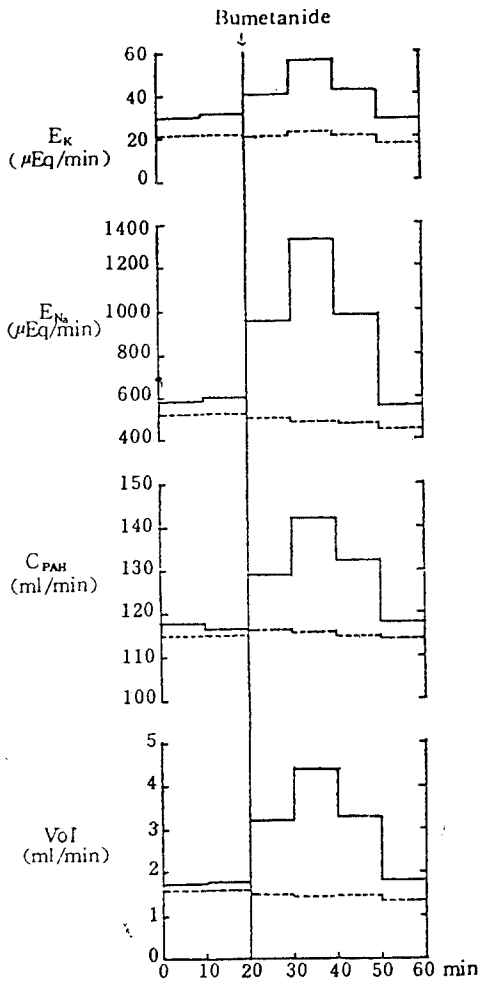


Fig. 1-Effect of bumetanide (1.0µg/kg) injected into a renal artery on renal function of dog. Solid lines indicate the experimental kidney. broken lines the control kidney. Other legends are the same in table 1.

min보다 첫 10分間은 0.05 ± 0.05 만큼 增加하여 統計的 有意性은 없고 第2期에서 1.65 ± 0.11 ml/min의 增加는 有意性인 것이었다($P < 0.01$). 그러나 第3期에서는 그 增加의 傾向을 나타내었으나 意義있는 것은 아니었다. 이때 C_{cr} 는 어느 경우에서나 有意性인 變化가 없으며 C_{PAH} 는 尿量의 有意性인 增加를 나타내는 第2期에서만 23.4 ± 3.77 ml/min($P < 0.01$)로 有意性인 增加를 나타내었다. C_{osm} 의 增加, C_{H_2O} 의 減少, E_{Na} 와 E_K 의 增加, R_{Na} 및 R_K 의 減少도 第2期에서만 有意性을 나타내었다. Table III는 bumetanide 3µg/kg i.v.를 投與한 實驗 6例를 綜合한 것이다. Table I에서와 같이 bumetanide 投與直後부터 尿量增加가 나타나기 始作하였으며 第2期에 最高의 增加率을 나타냈고 그 增加現象은 第3期부터 頓化되긴 하였으나 第4期까지 繼續되었다. 腎臟기능 變化를 보면 C_{cr} 는 어느 境遇나 有意性인 變化가 없었으며 C_{PAH} 의 增加와 C_{osm} 및 E_{Na} 및 E_K 의 增加率과 C_{H_2O} , R_{Na} 및 R_K 의 減少率은 尿量의 增大와 比例하였다. Bumetanide 10.0µg/kg i.v.에서도 여기엔 實驗 data는 나타나지 않았으나 尿量의 增大率이 3µg/kg에 比하여 增大되었고 신기능變化도 bumetanide 1 또는 3µg/kg에 時와 類似하였다.

腎動脈內的 作用—bumetanide의 腎臟作用이 腎臟에 對한 直接作用 與否를 破握하기 위하여 한쪽 腎動脈內에 bumetanide 1µg/kg을 注射하였다. Fig. 1은 한쪽 腎動脈에 bumetanide를 注入한 實驗中 代表的인 한 例이다. 한쪽 腎動脈內에 bumetanide를 注射하였을 때엔 注

Table III-Changes of renal function by bumetanide (3µg/kg, i.v.) in dogs.

	Control	0-10'	10-20'	20-30'	30-40'
Vol(ml/min)	2.39 ± 0.63	$+1.57 \pm 0.40$ **	$+3.72 \pm 0.40$ ***	$+1.97 \pm 0.43$ ***	$+0.76 \pm 0.23$ *
C_{cr} (ml/min)	57.3 ± 3.27	-3.3 ± 2.82	$+1.3 \pm 1.96$	$+1.2 \pm 2.17$	$+1.3 \pm 1.33$
C_{PAH} (ml/min)	134.8 ± 11.57	$+9.1 \pm 3.38$	$+3.16 \pm 7.61$ ***	$+2.53 \pm 7.50$ **	14.4 ± 7.21

COSM(ml/min)	3.63 ± 0.62	+1.70 ± 0.54 [*]	+4.11 ± 0.39 ^{***}	+2.51 ± 0.43 ^{***}	+1.17 ± 0.28
CH ₂ O(ml/min)	1.25 ± 0.11	-0.30 ± 0.12 [*]	-0.32 ± 0.11 ^{***}	-0.54 ± 0.08 ^{***}	-0.40 ± 0.06 ^{***}
E _{Na} (μEq/min)	374.6 ± 85.92	+209.3 ± 57.44 [*]	645.6 ± 73.81 ^{***}	+335.9 ± 68.91 ^{***}	+75.9 ± 65.31
R _{Na} (%)	95.8 ± 0.98	-3.9 ± 0.67 ^{***}	-8.4 ± 1.19 ^{***}	-3.8 ± 0.88 ^{***}	-2.6 ± 2.36
E _K (μEq/min)	46.4 ± 6.44	+16.6 ± 4.20 ^{**}	+39.5 ± 4.70 ^{***}	+3.57 ± 11.66 [*]	+4.7 ± 8.23
R _K (%)	8.43 ± 3.60	-7.5 ± 1.22 ^{***}	-13.8 ± 2.11 ^{***}	-8.9 ± 1.47 ^{***}	-4.4 ± 1.02 ^{***}

Mean ± S.E. from 6 experiments. Other legends are the same in table I, II.

入腎에 限하여 利尿作用이 나타났으며 그 注入腎에서의 作用樣相은 靜脈內에 bumetanide를 投與하였을 때와 같은 樣相이었다. 卽 第2期에서 尿量의 增加現象이 가장 뚜렷하였고 C_{PAH}, E_{Na}와 E_K의 增加率이 第2期에서 가장 酌著하였다. Fig. 1에서 實線은 實驗腎의 變化를, 點線은 對照腎의 變化를 나타낸 것이다. 여기에서 對照腎에서는 전혀 變化를 觀察할 수 없었다. 또한 實驗腎에서의 C_{cr}나 Cosm 및 CH₂O의 變化도 Fig. 1에 나타나 있지 않으나 靜脈內投與時와 같은 樣相이었다.

Bumetanide의 腎臟作用에 indomethacin의 影響—indomethacin은 prostaglandin의 合成抑制劑^{10,11,20}로 사용하였으며 이때의 投與量은 初回量 5mg/kg와 維持量 5.0mg/kg/hr였다. Table IV는 indomethacin을 前처리한 개에서 bumetanide 1μg/kg i.v.를 投與한 實驗 6例를 綜合처리한 것이다. 먼저 尿量의 경우 어느 경우나 增加의 現象은 나타나지 않았고 有意性인 것은 아니지만 오히려 減少傾向을 나타내었으며 C_{PAH}도 尿量과 더불어 減少하였는데 第2期에서의 減少는 有意性인 結果였다. E_{Na}와 E_K는 增加의 傾向을 보이긴 하였으나 有意性이 없었을뿐 아니라 그 增加率도 indomethacin을 처리하지 않은 bumetanide 1μg/kg i.v.때에 比하여 훨씬 작았음을 알 수 있었다. Table V는 indomethacin처리 개에서 bumetanide 3μg/kg i.v.로 投與한 實驗 6例를 綜合

Table IV—Influence of indomethacin (5mg/kg+5mg/kg/hr) on the diuretic action of bumetanide (1μg/kg i.v.) in dogs.

	Control	0'—10'	10'—20'	20'—30'
Vol(ml/min)	2.78 ± 0.65	-0.10 ± 0.10	-1.25 ± 1.04	-0.31 ± 0.24
C _{Cr} (ml/min)	53.4 ± 3.63	-1.1 ± 0.55	-1.7 ± 1.03	+1.5 ± 1.84
C _{PAH} (ml/min)	126.2 ± 10.30	-3.5 ± 3.24	-10.5 ± 3.60*	-5.2 ± 2.80
COSM(ml/min)	2.82 ± 0.75	+0.21 ± 0.23	+0.48 ± 0.34	+0.65 ± 0.30
CH ₂ O(ml/min)	-0.16 ± 0.36	-0.21 ± 0.16	+0.12 ± 0.23	-0.36 ± 0.16
E _{Na} (μEq/min)	373.3 ± 108.78	-10.4 ± 9.96	+37.8 ± 39.01	+48.5 ± 33.26
R _{Na} (%)	94.6 ± 1.20	+0.1 ± 0.15	-0.6 ± 0.49	-0.5 ± 0.50
E _K (μEq/min)	27.5 ± 4.11	+0.6 ± 0.84	+3.6 ± 1.68	+7.5 ± 3.22
R _K (%)	88.6 ± 0.62	-0.5 ± 0.25	-1.9 ± 0.38**	-2.4 ± 0.68**

Mean ± S.E. from 6 experiments. Control values are indomethacin values. Indomethacin was infused intravenously 5mg/kg plus 5mg/kg/hr. Other legends are the same in table I, II.

Table V-Influence of indomethacin (5mg/kg +5mg/kg/hr) on the diuretic action of bumetanide (3 μ g/kg, i.v.) in dogs.

	Control	0'—10'	10'—20'	20'—30'	30'—40'
Vol(ml/min)	1.84 \pm 0.13	+0.33 \pm 0.24	+1.47 \pm 0.46 [*]	+0.97 \pm 0.37 [*]	+0.28 \pm 0.43
C _{Cr} (ml/min)	52.8 \pm 4.17	-6.5 \pm 2.07 [*]	-6.3 \pm 0.62 [*]	-3.8 \pm 1.70	-4.3 \pm 1.48 [*]
C _{PAH} (ml/min)	128.5 \pm 11.40	-16.3 \pm 4.69 ^{**}	-13.2 \pm 2.38 ^{***}	-11.6 \pm 2.71 ^{***}	-15.7 \pm 8.14
CosM(ml/min)	2.38 \pm 0.15	+0.41 \pm 0.26	+1.72 \pm 0.46 ^{**}	+1.20 \pm 0.34 ^{**}	+0.72 \pm 0.37
C _{H₂O}	-0.54 \pm 0.22	-0.18 \pm 0.10	-0.25 \pm 0.02 ^{***}	-0.43 \pm 0.16 [*]	-0.33 \pm 0.11 [*]
E _{Na} (μ Eq/min)	26.68 \pm 29.59	+64.5 \pm 40.05	+26.63 \pm 72.70 ^{**}	+180.2 \pm 38.37 ^{***}	+106.2 \pm 43.98
R _{Na} (%)	95.9 \pm 0.59	-1.46 \pm 0.56	-4.6 \pm 0.81 ^{***}	-3.3 \pm 0.52 ^{***}	-2.2 \pm 0.77 [*]
E _K (μ Eq/min)	31.3 \pm 9.70	+3.0 \pm 2.30	+13.7 \pm 3.98 ^{**}	+10.5 \pm 1.77 ^{***}	+7.7 \pm 2.32 [*]
R _K (%)	86.4 \pm 3.48	-3.3 \pm 0.87 ^{**}	-6.7 \pm 0.74 ^{***}	-5.8 \pm 0.56 ^{***}	-4.7 \pm 1.23 ^{**}

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Other legends are the same in table II, IV.

處理한 것이다. 여기에서는 bumetanide 1 μ g/kg i.v. (table IV)에서와는 달리 尿量이 增加하였으나 그 增加率이 같은 量의 bumetanide 단독 投與時에 比하여 훨씬 頓化되었다. 이때의 C_{PAH}는 같은 양의 bumetanide 단독 投與時와는 전혀 다르게 有意性인 減少를 나타내었다. 其他 다른 腎 기능의 變化樣相은 單獨投與時와 같이 Cosm의 增加, C_{H₂O}의 減少, E_{Na}와 E_K의 增加, R_{Na} 및 R_K

Table VI-Influence of indomethacin (5mg/kg) on the diuretic action of bumetanide (3 μ g/kg, i.v.) in dogs.

	Control	0'—10'	10'—20'	20'—30'	30'—40'
Vol(ml/min)	2.59 \pm 0.44	+2.14 \pm 0.78 [*]	+4.51 \pm 0.58 ^{***}	+2.11 \pm 0.31 ^{***}	+1.03 \pm 0.30 [*]
C _{Cr} (ml/min)	72.5 \pm 3.78	-6.7 \pm 5.85	-3.6 \pm 2.81	-4.6 \pm 2.97	-2.4 \pm 1.57
C _{PAH} (ml/min)	181.4 \pm 7.28	-26.4 \pm 10.57	-3.9 \pm 5.04	-7.3 \pm 10.61	-11.1 \pm 4.92
CosM(ml/min)	4.04 \pm 0.57	+1.77 \pm 0.80	+4.46 \pm 0.48 ^{***}	+2.21 \pm 0.26 ^{***}	+1.16 \pm 0.35 [*]
C _{H₂O}	-1.40 \pm 0.21	+0.32 \pm 0.03 ^{***}	+0.01 \pm 0.18	-0.15 \pm 0.11	-0.18 \pm 0.06
E _{Na} (μ Eq/min)	438.1 \pm 81.13	+229.2 \pm 84.89 [*]	+567.7 \pm 77.06 ^{***}	+297.3 \pm 48.94 ^{***}	+144.2 \pm 41.98 ^{**}
R _{Na} (%)	96.1 \pm 0.58	-1.7 \pm 0.78	-5.8 \pm 0.79 ^{***}	-3.1 \pm 0.44 ^{***}	-1.5 \pm 0.41 ^{**}
E _K (μ Eq/min)	39.8 \pm 5.78	+13.2 \pm 8.54	+35.3 \pm 3.71 ^{***}	+18.5 \pm 1.35 ^{***}	+10.6 \pm 2.34 ^{***}
R _K (%)	89.1 \pm 1.37	-3.2 \pm 0.70 ^{**}	-11.7 \pm 1.10 ^{***}	-6.5 \pm 0.48 ^{***}	-3.4 \pm 0.82 ^{***}

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Other legends are the same in table I, II.

의 減少現象을 나타내었으나 그 變化率은 頓化되었음을 확인할 수가 있었다. Indomethacin을 注入하지 않고 初回量(5mg/kg i.v.)만 投與하고 bumetanide의 影響을 본 實驗에서는 같은 量의 bumetanide 단독 實驗群과 비교할때 C_{PAH} 만 減少現象을 나타낸 것을 除外하고는 bumetanide의 腎臟作用에 何等의 影響을 미치지 않았고 單獨投與時와 같은 樣相을 나타내었다. Table VI는 indomethacin 5mg/kg i.v. 投與하고 bumetanide의 作用을 檢討한 實驗 6例를 綜合處理한 것이다. Table VI에서 보면 尿量이 對照值 2.59 ± 0.44 ml/min에 對해 最高反應을 나타내는 第2期의 尿量은 4.51 ± 0.58 ml/min로 bumetanide 單獨投與時 2.39 ± 0.63 ml/min에서 3.72 ± 0.40 ml/min(Table III)에 比하여 何等의 差異가 없었고 E_{Na} 와 E_K 도 $3\mu\text{g/kg}$ 의 bumetanide를 單獨投與할 때 各各 374.6 ± 85.92 및 $46.4 \pm 6.44 \mu\text{Eq/min}$ 에 對하여 545.6 ± 73.81 과 $39.5 \pm 4.70 \mu\text{Eq/min}$ 가 增加한데 比하여 indomethacin 群에서는 438.13 ± 81.13 과 $38.8 \pm 5.78 \mu\text{Eq/min}$ 의 對照值에 對하여 567.7 ± 3.06 과 $35.3 \pm 3.71 \mu\text{Eq/min}$ 로 增加하였다. Bumetanide의 C_{PAH} 增加作用은 indomethacin用量에 關係없이 억제되었으나 尿量을 비롯한 E_{Na} 와 E_K 는 indomethacin의 投與量에 따라 相異하다는 것을 알 수 있었다.

Bumetanide의 腎臟作用에 arachidonic acid의 影響—arachidonic acid는 prostaglandin의 前驅體^{21,22}이다. 여기에서 사용한 arachidonic acid는 $15\mu\text{g/kg/min}$ for 60min i.v.이었다. Arachidonic acid에 依하여 利尿作用을 나타내고 있는 狀態에서 bumetanide $3\mu\text{g/kg}$ i.v.를 投與하였을 때 尿量을 비롯한 C_{PAH} 의 增加現象이 나타났고 C_{OSM} 의 增加와 C_{H_2O} 의 減少等 bumetanide 單獨投與時와 같은 樣相을 나타내었다. 이때 增加의 絕對値는 bumetanide 單獨群에 比하여 더욱 컸으나 對照值에 對한 增加率은 약간 頓化되었음을 알 수 있었다. 이는 單獨群에 比하여 有意性인 增加의 頓化였다. 이때 C_{PAH} , E_{Na} 및 E_K 의 增加率도 尿量의 變化와 같은 樣相이었다. Fig. 2는 bumetanide $3\mu\text{g/kg}$ i.v.의 單獨作用과 indomethacin 및 arachidonic acid의 影響을 比較하기 爲하기 위하여 그 變化率을 百分率로 各各 나타낸 것이다. 尿量을 보면 bumetanide 單獨群에서는 그

Table VII—Influence of arachidonic acid on the diuretic action of bumetanide ($\mu\text{g/kg}$, i.v.) in dogs.

	Control	0'—10'	10'—20'	20'—30'	30'—40'
Vol(ml/min)	4.50 ± 0.28	$+3.26 \pm 0.61$ ***	$+4.81 \pm 0.78$ ***	$+2.02 \pm 0.69$ *	$+0.52 \pm 0.44$
C_{Cr} (ml/min)	53.2 ± 6.57	-5.7 ± 3.25	-2.8 ± 0.73 *	-1.6 ± 1.35	-2.3 ± 0.98
C_{PAH} (ml/min)	131.4 ± 14.66	-10.2 ± 4.31 *	$+10.2 \pm 4.73$	$+3.8 \pm 1.87$	-0.1 ± 2.40
C_{OSM} (ml/min)	4.50 ± 0.46	$+3.17 \pm 0.56$ ***	$+5.12 \pm 0.75$ ***	$+2.34 \pm 0.53$ ***	$+0.82 \pm 0.38$
C_{H_2O} (ml/min)	0.50 ± 0.27	$+0.08 \pm 0.09$	-0.31 ± 0.08 **	-0.31 ± 0.07 **	-0.30 ± 0.08 **
E_{Na} ($\mu\text{Eq/min}$)	595.7 ± 57.48	$+464.3 \pm 90.14$ ***	$+915.3 \pm 231.51$ ***	$+373.0 \pm 81.34$ ***	$+135.8 \pm 52.35$ *
R_{Na} (%)	92.0 ± 0.79	-7.5 ± 0.96 ***	-6.5 ± 1.36 ***	-3.3 ± 1.10	-2.2 ± 0.77 *
E_K ($\mu\text{Eq/min}$)	54.7 ± 8.39	$+1.30 \pm 4.51$ *	$+28.7 \pm 7.71$ **	$+14.9 \pm 7.35$	$+7.52 \pm 6.35$
R_{Na} (%)	79.0 ± 3.02	-7.5 ± 2.29 *	-12.4 ± 2.69 **	-5.6 ± 2.37	-3.4 ± 2.73

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Arachidonic acid was infused intravenously $15\mu\text{g/kg/min}$ for 60min. Other legends are the same in table I, II.

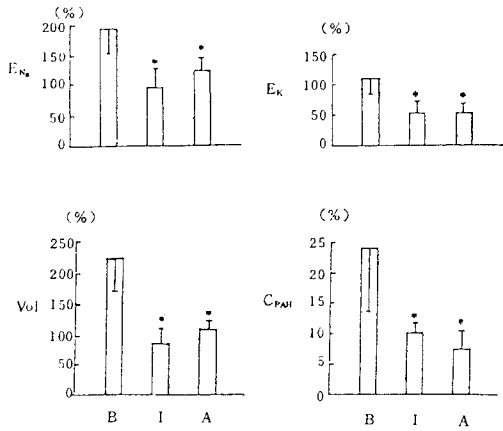


Fig. 2-Influence of indomethacin and arachidonic acid on the diuretic action of bumetanide ($3\mu\text{g}/\text{kg}$. i.v.) in dogs. Percentage changes of renal actions by bumetanide are shown. B; bumetanide alone. I; bumetanide after indomethacin. A; bumetanide after arachidonic acid. Significance of difference between two group was tested by unpaired "t" test. Other legends are the same in table I.

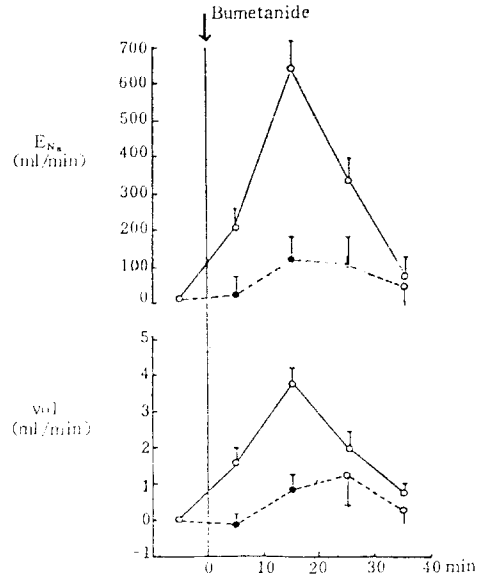


Fig. 3-Influence of probenecid on the diuretic action of bumetanide ($3\mu\text{g}/\text{kg}$. i.v.). Solid lines represent the bumetanide alone, broken lines bumetanide action after probenecid. Data from table III and IX. Significance of difference between two group was tested by unpaired "t" test. *; $p < 0.05$.

增加率이 $223.7 \pm 58.12\%$ 인데 對하여 indomethacin 群에서는 $107.8 \pm 16.63\%$ 增加를 나타내었다.

Bumetanide의 腎臟作用에 대한 probenecid의 影響—probenecid는 유기산의 能動的인 腎細尿管分泌를 抑制하는 藥物로서 使用되었으며 여기에 使用한 量은 $30.0\text{mg}/\text{kg}$ i.v.였다. Table VIII은 probenecid $30.0\text{mg}/\text{kg}$ i.v.로 處理한 개에서 bumetanide $1\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v.의 作用을 檢討한 實驗 6例를 綜合處理한 것이다. 尿量을 보면 對照值 $3.01 \pm 0.63\text{ml}/\text{min}$ 에서 bumetanide投與 最高反應을 나타내는 第2期(10~20')에서 그 增加率이 $0.89 \pm 0.48\text{ml}/\text{min}$ 로 bumetanide $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 單獨群의 그것 (1.65 ± 0.11)에 比하여 훨씬 적을뿐 아니라 그 增加率이 有意性도 없었다. 이에 따라 腎기능의 變化樣相은 bumetanide $1\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v. 單獨投與群의 것과 C_{H_2O} 를 除外하고는 類似하나 有意性인 結果는 거의 없었다.

Table IX는 probenecid $30\text{mg}/\text{kg}$ i.v. 尿與後 bumetanide $3\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v.의 結果를 綜合處理한 것이다. 여기에서도 table VIII에서와 같이 尿量의 增加傾向을 비롯한 Ccr의 不變, C_{osm} , E_{Na} 및 E_K 의 增加傾向과 C_{H_2O} 와 R_{Na} 및 R_K 의 減少傾向은 같은 量의 bumetanide의 單獨群에서와 類似하나 그 變化値는 훨씬 傾化되었다. 最高反應을 나타내는 第2期에서의 反應中 먼저 尿量을 보면 그 增加値가 $3.72\text{ml}/\text{min}$ 에 比하여 probenecid 群에서는 $0.76 \pm 0.40\text{ml}/\text{min}$ 이며 E_{Na} 는 單獨群에서는 $645.6 \pm 73.81\mu\text{Eq}/\text{min}$ 인데 對하여 probenecid群에서는 $120.2 \pm 68.04\mu\text{Eq}/\text{min}$ 로써 그 增加値가 뚜렷하게 傾化되었다. 여기에서 C_{PAH} 値는 腎血流의 變化에 依하여 나타난 것이라고 생각하기 어렵

Table VIII-Influence of probenecid on the diuretic action of bumetanide (1 μ g/kg, i.v.) in dogs.

	Control	0'—10'	10'—20'	20'—30'
Vol(ml/min)	3.01 \pm 0.63	+0.23 \pm 0.29	+0.89 \pm 0.48	+0.25 \pm 0.21
C _{Cr} (ml/min)	44.3 \pm 6.57	-1.9 \pm 0.62	0.67 \pm 1.11	-2.6 \pm 0.81
C _{PAH} (ml/min)	79.1 \pm 9.89	-3.42 \pm 0.72*	+5.0 \pm 5.36	-0.4 \pm 1.71
C _{OSM} (ml/min)	3.98 \pm 0.32	+0.17 \pm 0.37	+0.88 \pm 0.62	+0.17 \pm 0.17
C _{H₂O}	-0.96 \pm 0.32	+0.03 \pm 0.15	+0.01 \pm 0.17	+0.09 \pm 0.21
E _{Na} (μ Eq/min)	433.5 \pm 54.22	+22.0 \pm 26.66	86.2 \pm 45.36	+28.6 \pm 22.00
R _{Na} (%)	90.8 \pm 2.88	-0.9 \pm 0.66	-2.1 \pm 1.09	-0.8 \pm 0.49
E _K (μ E/min)	49.1 \pm 3.28	+4.2 \pm 3.75	+12.5 \pm 7.65	+4.6 \pm 2.62
R _K (%)	74.7 \pm 4.82	-2.6 \pm 1.34	-5.0 \pm 2.40	-4.0 \pm 1.41*

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Probenecid was given (30mg/kg) intravenously. Other legends are the same in table I, II.

Table IX-Influence of probenecid on the diuretic action of bumetanide(3 μ g/kg, i.v.) in dogs.

	Control	0'—10'	10'—20'	20'—30'	30'—40'
Vol(ml/min)	3.09 \pm 0.63	-0.02 \pm 0.32	+0.70 \pm 0.40	+1.83 \pm 0.90	+0.33 \pm 0.30
C _{Cr} (ml/min)	40.8 \pm 7.27	-2.4 \pm 2.72	-1.7 \pm 0.97	+1.5 \pm 1.06	-1.1 \pm 0.95
C _{PAH} (ml/min)	50.0 \pm 4.44	+1.5 \pm 2.09	+2.2 \pm 1.00	+5.0 \pm 1.82	+1.0 \pm 1.08
C _{OSM} (ml/min)	4.11 \pm 0.70	-0.02 \pm 0.37	+0.88 \pm 0.50	+0.92 \pm 0.48	+0.64 \pm 7.48
C _{H₂O}	-1.02 \pm 0.26	-0.01 \pm 0.14	-0.12 \pm 0.14	-0.09 \pm 0.08	-0.31 \pm 1.33
E _{Na} (μ Eq/min)	456.3 \pm 113.67	+0.5 \pm 39.90	+120.2 \pm 68.04	+110.2 \pm 58.08	+57.7 \pm 59.58
R _{Na} (%)	90.3 \pm 3.01	-0.9 \pm 0.62	-2.0 \pm 1.34	-5.2 \pm 3.21	-1.3 \pm 1.22
E _K (μ Eq/min)	51.4 \pm 6.27	-3.0 \pm 3.92	+6.2 \pm 4.77	+7.9 \pm 6.65	+4.2 \pm 5.10
R _K (%)	-0.2 \pm 0.44	-3.4 \pm 2.13	-2.6 \pm 1.33	-2.6 \pm 1.33	-2.7 \pm 2.40

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Other legends are the same in table I, II.

다. 왜냐하면 腎細尿管分泌가 probenecid에 의하여 抑制되기 때문이다. 따라서 C_{PAH}는 論할 必要가 없다.

Fig. 3는 bumetanide 3 μ g/kg i.v.의 作用을 單獨群에서의 增加值와 probenecid의 影響을 比較하기 쉽게 하기 위하여 圖示한 것이다. 여기에서 尿量과 E_{Na}만을 圖示하였던 바 尿量은 第1期, 第2期와 E_{Na}는 第1,2期 및 3期에서 各各 有意性인 差를 나타내었다.

考 察

Metanilamide의 誘導體인 bumetanide^{1,2)}의 利尿作用에 關한 研究를 개에서 施行하였다. Bumetanide를 개의 靜脈內에 投與하였을때 強力한 利尿作用을 나타냈으며 이때의 腎機能變化를 보면 尿中 Na⁺과 K⁺의 排泄量(E_{Na}와 E_K)의 增加와 腎細尿管에서의 이들 再吸收率(R_{Na}, R_K)의 減少

를 나타내었다. 나아가 C_{osm} (osmolar clearance)는 증가하였으나 $C_{\text{H}_2\text{O}}$ (free water clearance)는減少하였다. 또한 C_{PAH} (renal plasma flow)는 증가하였으나 C_{cr} (glomerular filtration rate)는變化를 일으키지 않았다. 한쪽 腎動脈內에 bumetanide를 投與하였을 때는 投與腎에 限하여 利尿作用이 나타났으며 利尿作用을 나타내는 實驗腎의 機能變化는 靜脈投與時와 같은 樣相을 나타내었다. Bumetanide의 靜脈內作用은 indomethacin 5mg/kg, i.v.로 前處置한 實驗群에서는 C_{PAH} 만이 增加率이 抑制되었으나 indomethacin과 5mg/kg, i.v.로 前處置하고 時間當 5mg/kg를 靜脈內에 注入한 實驗群과 arachidonic acid를 前處置한 實驗群에서는 bumetanide의 腎機能의 變化率이 전반적으로 意義있게 抑制되었다. 또한 probenecid에 依하여서도 bumetanide의 腎臟作用이 有意性인 減少를 나타내었다.

以上の 結果로 보아 bumetanide의 利尿作用은 腎細尿管, 特히 Henle's loop에서의 電解質의 再吸收抑制와 腎內血流量의 增加에 依하며 이는 腎臟內에서 prostaglandin의 媒介에 따라 일어나는 것으로 思料된다. Bumetanide는 Suki등⁷⁾의 이론에 따라 C_{osm} , $C_{\text{H}_2\text{O}}$ 와의 關係를 검토하면 Henle's loop에 작용하는 것이 분명하며 이는 他보고³⁾와도 일치한다.

이런 電解質의 再吸收抑制는 C_{PAH} 의 增加가 깊이 關與하는 것으로 생각된다. 腎臟生理學의 知識으로 생각할때 尿의 濃縮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치 않고 Na^+ 가 再吸收되고 Na^+ 가 下行脚으로 다시 循環하므로써 髓質組織에 高張性이 이룩되어 Henle's loop와 平行하게 走行하는 集合管에서 水分이 高張性인 組織 關隙內로 被動的으로 吸收된다.^{23,24)} 이때 直血管(vasa recta)을 通하는 血流도 對向流交換系를 이루고 組織內의 高張性을 保存하는 役割을 한다. 따라서 髓質을 通하는 血流가 比較的 적다는 事實도 高張性의 保存에 有利하다는 것이 알려져 있다.²⁵⁾ 만약에 髓質血流가 급격히 增加하는 境遇는 組織內의 高張性(solute)이 流出(wash out)되기 때문에 尿의 濃縮能力이 減少되고 E_{Na} 가 增加하게 된다. 이와 같은 腎臟生理學을 根據로 本實驗結果를 考察할 때 髓質血流의 變化는 直接的으로 測定하지 않았지만 一般的으로 C_{PAH} 의 增加가 髓質血流의 增加와 密接한 關係가 있다²⁶⁾는 것을 생각할 때 bumetanide에 依한 E_{Na} 및 E_{K} 의 排泄增加 即 R_{Na} 및 R_{K} 의 減少는 髓質血流의 增加에 크게 影響을 받는 것으로 생각하지 않을 수 없다. 그러나 bumetanide의 利尿作用이 C_{PAH} 의 增加에만 기인된다고 생각할 수는 없다. 왜냐하면 indomethacin 5mg/kg i.v.에서 C_{PAH} 가 전혀 增加하지 않은 狀態에서도 bumetanide는 利尿作用과 더불어 E_{Na} 및 E_{K} 의 增加를 나타냈기 때문이다.

그러면 이런 電解質의 再吸收抑制와 C_{PAH} 의 增加를 일으키는 因子는 무엇인가를 생각하여 볼 때 prostaglandin과 結付시킬 수 있을 것 같다. 다시 말하면 bumetanide 投與時 나타나는 C_{PAH} 의 增加를 비롯한 腎臟作用이 bumetanide의 直接的인 prostaglandin樣 作用에 依하거나 間接적으로 腎內存在하는^{27,28)} prostaglandin을 遊離시켜 이런 作用을 일으킬 수 있다. 그러나 直接的인 作用은 考慮하기 힘들고 間接적인 作用에 依하는 것으로 생각되어진다. 그 理由는 첫째 構造的으로 bumetanide는 prostaglandin과는 전혀 다르며 둘째 bumetanide와 構造的 作用이 類似한 것으로 알려진 furosemide^{1,2)}가 prostaglandin의 유리를 促進시킨다는 것^{9,13)} 셋째 prostaglandin의 作用遮斷劑가 아니고 合成抑制劑인 indomethacin¹⁵⁾에 依하여 그 作用이 뚜렷하게 抑制되었다는 것이다.

不飽和脂肪酸群인 prostaglandins는 動物의 여러 組織에서 發見되었고 이것은 여러가지 生物學의 活性을 나타낸다.^{29,30)} 또한 prostaglandins는 사람에서와 같이 여러 種類의 動物의 腎髓質에서

分離되었다.^{27,22)} prostaglandins(PGE and PGA)을 개의 腎動脈內에 注入하였을 때 近位部(一部 遠位部)에서 Na^+ 의 再吸收를 抑制하여 Na^+ 의 배설을 일으킨다. 이는 腎細尿管에서 直接作用이 아니라 acetylcholin이나 bradykinin과 같은 腎血管擴張劑처럼 腎血流量學的 變化를 일으키고 이것이 postglomerular capillaries에서 starling force에 影響을 미쳐 腎髓質에서 高張性(solute)을 流出시키는 것이라고 하였으며 腎細尿管에서의 直接的인 作用은 觀察할 수 없다고 하였고³¹⁾ 한편 prostaglandin E群과 A群은 腎動脈內에 注入하면 尿中の Na^+ 排泄量이 增加한다.^{32,33)} 따라서 이런 prostaglandins의 內因性分泌는 強力한 Na^+ 배설을 일으키며 Na^+ 의 均衡 조절에 重要的 役割을 하는 것으로 보고하였다.³²⁾ 또한 prostaglandins는 腎內血流量學的 調節에 renin-angiotensin系보다 더 重要的 役割을 한다. 即 腎血管에서 重要的 tonic regulator는 angiotensin II가 아니라 prostaglandins라고 보고하였다.³⁴⁾ 이와 같은 prostaglandins의 腎內作用樣相과 bumetanide의 作用과는 아주 흡사함을 알 수 있다. 또한 強力하게 cyclooxygenase을 抑制하여 體內에서 prostaglandins의 合成을 抑制하는 indomethacin¹⁵⁾에 의하여 그 作用이 顯著히 減少되었다는 것이다.

Indomethacin 5mg/kg i.v.에서는 bumetanide의 作用中 C_{PAH} 의 增加現象이 오히려 減少現象으로 轉換되었으나 다른 作用은 有意性影響을 미치지 않았다. 그러나 indomethacin 5mg/kg plus 5mg/kg/hr. i.v.에서는 C_{PAH} 의 反轉은 勿論 bumetanide의 腎機能의 變化率은 顯著하게 減少되었다. 이런 點은 bumetanide의 腎臟作用이 prostaglandin을 媒介로 하는 作用이라 思料된다. 따라서 indomethacin의 實驗에서는 動物의 動差¹⁹⁾에 못지 않게 投與量에 따라 차이가 나타나는 소위 dose-dependent interaction³⁵⁾이 重要的 要素로 作用함을 알 수 있다.

Arachidonic acid는 개의 腎動脈內에 注入하였을 때 腎血流量이 增加하고 腎神經의 興奮이나 norepinephrine 또는 angiotensin II에 依한 腎血管收縮作用에 拮抗한다. 이는 注入한 arachidonic acid로 부터 腎臟內에서 한개 以上の prostaglandin(아마 PGE_2 와 PGI_2)가 生成되고 이것이 위와 같은 作用을 나타낸다.³⁶⁾ 그러나 이런 arachidonic acid의 作用은 indomethacin이나 meclofenamide의 前處置에 의하여 抑制되었다. 이와같이 arachidonic acid로 前處置 하였을 때 다시 말하면 prostaglandin이 作用하고 있는 狀態에서 bumetanide에 依한 腎臟變化率이 頓化되었음은 bumetanide의 作用이 prostaglandin을 媒介로 하여 作用함을 나타내는 또 하나의 證據이다. 여기에 使用한 arachidonic acid의 量이 prostaglandin의 最高反應을 나타내는 量인지는 확실히 말할 수 없다. 따라서 arachidonic acid의 量을 增量한 後에 bumetanide의 作用을 檢討한다면 bumetanide의 作用은 더욱 頓化될 것으로 기대된다.

마지막으로 probenecid와 bumetanide의 相互關係를 檢討하여 보면 bumetanide는 腎細尿管內로 能動的인 分泌過程을 거쳐 利尿作用을 나타낸다. 많은 量이 血漿蛋白質과 結合하기 때문에 系毬體 濾過에 依하여 腎細尿管의 作用點에 이르는 量은 極히 적고 大部分이 非選擇性 有機酸의 分泌機轉을 통하여 腎細尿管의 作用點에 이르러 그 作用을 나타낸다.³⁷⁾ Bumetanide도 소(牛)의 albumine에 92-95%, 개의 血漿에 67% 以上이 結合³⁸⁾하기 때문에 많은 量이 近位部の pars recta에서 分泌되어 作用點인 Henle's loop의 上行脚에 이르게 될 것이다. 만일 이런 輸送이 다른 有機酸에 依하여 抑制된다면 腎細尿管內의 bumetanide量이 減少하게 된다. 따라서 이 藥의 作用點에 이르는 量이 적게 된다. 그러므로 利尿作用도 減少되는 것으로 생각된다. probenecid에 의한 bumetanide의 이노작용감소는 cat에서와는 반대의 결과이다. 즉 cat에서 probenecid는 furosemide의 natriuretic effect는 억제하였으나 bumetanide의 natriuretic effect에는 影響을 미치지 못한다는 보고³⁾와의 차이점인데 이는 동물의 種差때문으로 생각된다. 따라서 bumetanide는 Friedman³⁾ 등

이 측정하는 Baramy의有機음이온의 overlapping의 特殊性을 수반한 多種의 細尿管輸送機構(multiple tubular transport system)^{39,40}를 통한 것으로 생각할 수는 없다. 결론적으로 bumetanide의利尿作用은 腎內에서 prostaglandins를 통하여 나타나는 것으로 思料된다.

結 論

Bumetanide를 개의 靜脈內에 投與하였을 때 強力한利尿作用을 나타냈으며 이때의 腎機能變化를 보면 尿中 Na^+ (E_{Na})과 K^+ (E_{K})의 排泄量의 增加와 腎細尿管에서의 이들 再吸收率(R_{Na} , R_{K})의 減少를 나타내었다. 나아가 Cosm (osmolar clearance)는 增加하였으나 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ (free water clearance)는 減少하였다. 또한 C_{PAH} (renal plasma flow)는 增加하였으나 C_{Cr} (glomerular filtration rate)는 變化를 나타내지 않았다. 한쪽 腎動脈內에 bumetanide를 投與하였을 때에는 投與腎에 限하여利尿作用이 나타났으며利尿作用을 나타내는 實驗腎의 機能變化는 靜脈內投與時와 같은 樣相을 나타내었다. Bumetanide의 靜脈內作用은 indomethacin 5mg/kg i.v.에 依하여서는 C_{PAH} 만이 그 增加率이 減少되었으나 indomethacin을 5mg/kg i.v.로 前처치하고 時間當 5mg/kg을 靜脈內에 注入이나 arachidonic acid에 依하여서는 bumetanide에 依한 腎機能의 變化率이 전반적으로 意義있게 抑制되었다. 또한 probenecid의 前處置에 依하여서도 bumetanide의 腎臟作用은 有意性은 減少를 나타내었다.

以上の 結果로 보아 bumetanide의利尿作用은 腎細尿管 특히 Henle's loop에서의 電解質의 再吸收抑制와 腎內血流量의 增加에 依하며, 이는 腎臟內에서 prostaglandin의 媒介에 따라 일어나는 것으로 思料된다.

文 獻

1. P.W. Felt, Aminobenzoic acid diuretics, 2,4-substituted-3-amino-5-sulfamyl-benzoic acid derivatives, *J. Med. Cham.* **14**, 432(1971).
2. E.H. østergaard, M.P. Magnussen, C.K. Nielsen, E. Eilertsen and H.H. Frey, Pharmacological properties of 3-n-butyl-amino-4-phenoxy-5-sulfamyl-benzoic acid (bumetanide), a new potent diuretic, *Arzeim. Forsch.* **22**, 66(1972).
3. P.A. Friedman and R.R. Francoise, Hemodynamic and natriuretic effects of bumetanide and furosemide in the cat, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **203**, 82(1977).
4. E. Bourke, M.J.A. Asbury, S. O'sullivan and P.B.B. Gatenby, The site of action of bumetanide in man, *Eur. J. Pharmacol.* **23**, 283(1973).
5. S.G. Karlanger, R. Henning and O. Lundvall, Renal effects of bumefanide, a new saluretic agent, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **6**, 220(1973).
6. D.L. Davies, A.F. Lant, N.R. Millard, A.J. Smith, J.W. War dand G.M. Wilson, Renal action, therapeutic use and pharmacokinetics of diuretic bumetanide, *Clin. Pharmacol Ther.* **15**, 141(1974).
7. W. Suki, F.C. Rector, Jr., and D.W. Seldin, The site of action of furosemide and other sulfonamide diuretics in dogs, *J. Clin. Invest.* **44**, 1458(1965).
8. J.H. Stein, R.C. Maulk, S. Bosnjarenrn and T.F. Ferris, Differences in the eoect of furosemide and chlorthiazide on the difftribution of renal certical blood flow in the dog, *J. Lab. Clin. Med.* **79**, 995(1972).
9. M.D. Bailie, J.A. Barbour and J.B. Hook, Effects of indomethacin on furosemide induced changes in renal blood flow, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **148**, 1173(1975).
10. G.J. Blackwell, R.J. Flower and J.R. Vane, Some characteristics of the prostaglandin synthesizing system in rabbit kidney microsomes, *Biochem. Biophys. Acta.* **398**, 178(1975).

11. C. Larsson and E. Anggard, Stimulation and inhibition of renal prostanoid biosynthesis-Effects on renal blood flow and one plasma renin activity. *Symposium on prostaglandin and Herz Kreislauf* 15-15 sept. 1975 Halle 1976.
12. H.E. Williamson, W.A. Bourland and G.R. Marchand, Inhibition of furosemide induced increase in renal blood flow by indomethacin, *Proc. Exp. Biol. Med.* **148**, 164(1975).
13. E. Oliw, G. Kover, C. Larsson and E. Angard, Reduction by indomethacin of furosemide effects in the rabbit, *Eur. J. Pharmacol.* **38**, 95(1976).
14. J.C. Frölich, J.W. Hollifield, J.C. Dormois, B.L. Frölich, H. Seyberth, A.M. Michelakis and J.A. Oates, Suppression of plasma renin activity by indomethacin in man, *Cir. Res.* **39**, 447(1976).
15. R.G.W.L. Tiggeler, R.A.P. Koene and P.G.A.B. Wijdeveld, Inhibition of furosemide induced natriuresis by indomethacin in patients with nephrotic syndrome, *Clin. Sci. Mol. Med.* **52**, 149(1977).
16. D. Craig Brater, Effects of probenecid on furosemide response, *Clin. Pharmacol. Ther.* **24**, 548(1978).
17. R.A. Phillips, In *Quantative clinical chemistry, vol. 2*, Methods edited by, J.P. Peters and D.D. Van Slyke, Williams and Willkins, (1944).
18. H.W. Smith N. Finkelstein, L. Aliminos, B. Crawford and M. Graber, The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man, *J. Clin. Invest.* **24**, 288(1945).
19. L. Nascimento, A.J. Fiallo, M.T. Negron, N. Cruz, J.M. Ayala, R. Baquero and M.M. Manuel, Action of indomethacin on furosemide-induced renin release in the dog and the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **210**, 147(1979).
20. P.P. Leyssac, P. Chrissac, P. Christensen, R. Hill and S.I. Skinner, Indomethacin blockade of renal PGE₂ synthesis, *Acta Physiol. Scand.* **94**, 484(1975).
21. P. Needleman, S.D. Bronson, A. Wyche and M. Sivakoff, Cardiac and renal prostaglandin I₂, Biosynthesis and biological effects in isolated perfused rabbit tissue, *J. Clin. Invest.* **61**, 839(1978).
22. A.Hassid, M. Konieczkowski and J.J. Dunn, Prostaglandin synthesis in isolated rat kidney glomeruli, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **76**, 1155(1979).
23. H. Wirz, B. Hargitay and W. Kahn, Lokalisation des konzentrierungs-sprozesses in der Niere durch direkte kryoskopie, *Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta.* **9**, 196(1961).
24. R.W. Beriner and C.M. Bennett, Concentration of urine in the mammalian kidney, *Am. J. Med.* **42**, 777(1967).
25. K.-Kramer, K. Thurau und P. Deetjen, Hämodynamik des Nierenmarkes, *Arch. ges. Physiol.* **270**, 251(1960).
26. 高錫太, 姜浩淵, 개의 腎內血流에 미치는 Dopamine의 影響, *藥學會誌* **28**, 149(1984).
27. J.B. Lee, Antihypertensive activity of the kidney the renomedullary prostaglandins, *N.E.J.M.* **277**, 1073(1967).
28. J.B. Lee, B.G. Covino, B.H. Takman and E.R. Smith, Renomedullary vasodepressor substance, medullin, isolation, chemical characterization and physiological properties, *Circulation Res.* **17**, 57(1965).
29. E.W. Horton, Hypotheses on physiological roles of prostaglandins. *Physiol. Rev.* **49**, 122(1969).
30. P.W. Ramwell and J.E. Shaw, Biological significance of the prostaglandins, *Recent Progr. Hormone Res.* **26**, 139(1970).
31. J.B. Gross and F.C. Bartter, Effect of prostaglandins E.A. and F_{2α} on renal handling of salt and water, *Am. J. Physiol.* **225**(1), 218(1973).
32. J.B. Lee, Hypertension, natriuresis, and the renomedullary prostaglandins; an overview, *Prostaglandins* **3**, 551(1973).
33. A.J. Vander, Direct effects of prostaglandins on renal function and renin release in the anesthetized dog, *Am. J. Physiol.* **214**, 218(1968).
34. M.D. Bailie, K. Crosslan and J.B. Hook, Natriuretic effect of furosemide after inhibition of prostaglandin synthetase, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **199**, 469(1976).
35. D.C. Brater, Analysis of the effect of indomethacin on the response to furosemide in man. Effect of dose of furosemide, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **210**, 386(1979).

36. H. Susic and K.U. Malik, Attenuation by arachidonic acid of the effect of vasoconstrictor stimuli in the canine kidney, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **219**, 377(1981).
37. K.H. Bever, Jr., and J.E. Baer, The site and mode of action of some sulfonamide-derived diuretics, *Med. Clin. North Am.* **59**, 735(1975).
38. R.N. Brogden, T.M. Speight and G.S. Avery: Bumetanide, A preliminary report of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in edema, *Drugs* **9**, 4(1975).
39. E.H. Barany, Inhibition by hippurate and probenecid of in vitro uptake of iodipamide and oidohippurate, *Acta physiol. Scand.* **86**, 12(1972).
40. E.H. Barany, The liver-like anion transport system in rabbit kidney, *Acta Physiol. Scand.* **88**, 491 (1973).