

## Angiotensin II의利尿作用

高錫太·李玟宰·許永根

朝鮮大學校 藥學大學

(Received May 19, 1989)

### Diuretic Action of Angiotensin II in Dog

Suk-Tai Ko, Min-Jae Lee and Young-Keun Hur

College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju, 501-759, Korea

**Abstract**—Angiotensin II, administered (infused or injected) intravenously, elicited the antidiuretic action with the decreased parameters of renal function at a small dose (0.01  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), whereas, at a large dose (0.03, 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  and 5.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), it produced the diuretic action accompanied the increased amounts of sodium and potassium excreted in urine ( $E_{\text{Na}}$  and  $R_{\text{K}}$ ). At this time, glomerular filtration rates (GFR) were weakened slightly and renal plasma flows (RPF) were reduced markedly, and then filtration fractions (FF) were increased.

Angiotensin II, infused into a renal artery, exhibited antidiuretic action at a small dose (0.003  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), and diuretic action at a large dose (0.01  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), only in infused (experimental) kidney. The mechanism of the action was similar to the cases of the intravenous angiotensin II.

The above results suggest that angiotensin II of a large dose produced diuretic action due to mechanism inhibiting reabsorption of electrolytes in renal tubules, mainly in proximal tubule in dog.

**Keywords** □ Angiotensin II, glomerular filtration rates, renal plasma flows, filtration fractions, renal artery, kidney, diuretic action, dog

Angiotensin II는 juxtaglomerular cell에서分泌되는 renin이라는 酵素에 의하여 angiotensinogen이 angiotensin I (angiotensin-[1,10] decapeptide)이 되고 다시 converting enzyme의作用下에 angiotensin II (angiotensin-[1,8] octapeptide)로 변한다. 이것은 다시 aminopeptidase에 의해加水分解되어 angiotensin III (angiotensin-[2,8] heptapeptide)가 된다. 이 중 angiotensin II가 가장 중요한 藥理作用을 나타낸다.<sup>1,2)</sup>

이 angiotensin II의作用是直接的인血管收縮에 의한血壓上昇과 副腎皮質에서의 aldosterone의合成 및 分泌의增進과 여러가지 다른效果, 卽心臟과 交感神經에對한作用을 들 수 있다. 또한 ADH分泌增加나<sup>3)</sup> aldosterone의作用에 의한  $\text{Na}^+$ 과 水分의貯溜 등을 들 수 있다.

血管에對하여 angiotensin II는末梢血管에對한直接的인作用과 交感神經을 통한間接的인作用, 卽 副腎髓質과 交感神經末端에서의 catecholamine의分泌와 交感神經末端에서의 catecholamine의 uptake抑制에 의하여血管收縮이 일어난다. 그러나 이런作用은動物種, 血管의種, 投與의方法, 使用量에 따라 다르다. 사람에게 있어서 angiotensin II를注入하는 경우, 直接的인末梢血管의全體的인抵抗을增進시키나 손과 발의血管은  $\alpha$ -adrenergic blocker에 의하여遮斷되는 交感神經을 통한收縮을 일으킨다. 이런 angiotensin II의血管收縮作用은 피부 內臟과 腎臟에서 가장強力하여 이領域에서의血流量은顯著하게 떨어진다. 腦에서는 거이效果가 없고 骨骼筋에서는 아주微弱하다. 그러나 많은量에선 腦血流量도 떨어지는傾向이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>1)</sup>

一般的으로 血壓에 影響을 주지 않는 적은 量의 angiotensin II는 aldosterone의 分泌增加를 일으킨다. 이런 效果는 angiotensin II의 注射나 注入直后 몇 分內에 始作된다.

Aldosterone의 分泌增加는 腎臟에 作用하여  $\text{Na}^+$ 貯溜와  $\text{K}^+$ 과  $\text{H}^+$ 分泌의 原因이 된다. Aldosterone의 腎細尿管機能에 依한 作用과 여러가지 複雜한 相互作用에 依한 血流力學的 또는 腎內作用을 통한 尿形成에 至大한 影響을 미친다. 腎血流을 增加시키는 全身血壓上昇과 腎輸出管(efferent glomerular arterioles) 收縮效果는 glomerular filtration(여과分率)을 增加시키는 傾向이 있다. 그러나 健康한 사람에게 있어서의 전형적인 反應은 顯著한 抗利尿作用이며 이 抗利尿作用은 有效한 腎血流量과 糸毬體濾過率의 減少를 隨伴한다. 그러나 高血壓患者나 肝硬變症을 가진 腹水患者 또는 心臟性 腎臟障礙患者에서 가끔 利尿나 natriuresis를 갖는 反對現象도 報告되고 있다.<sup>4-7)</sup>

이런 angiotensin II를 개의 靜脈內 또는 腎動脈內 投與時, 腎血流力學的 變化에 逆行하며 利尿作用을 나타내는 結果를 얻었으므로 이를 報告코자 한다.

### 實驗方法

使用한 藥物—Creatinine anhydrate (Sigma), PAH (Sigma) angiotensin II aretate (Sigma) 등은 0.9% 生理食塩水에 溶解하여 使用하였고, pentobarbital sodium (한림제약 Entobar<sup>R</sup>)은 注射劑를 그대로 使用하였다.

動物實驗—實驗動物은 體重 10.0~15.0 kg의 雌雄雜犬을 作用하였으며 實驗前日부터 斷食시켰으나 물은 自由로이 取하도록 하였다. 麻酔는 Entobar<sup>R</sup> 注射를 使用하였으며 30 mg/kg, i.v.로 投與하였고 必要에 따라 追加 投與하였다.

麻酔된 개는 動物固定臺에 背位로 固定한 다음 呼吸을 容易하게 하기 위하여 endotracheal tube를 氣道內에 插入固定하였고 注入液과 藥물의 注入은 上肢靜脈을 통하여 實施하되 이때에 peristaltic pump와 Harvard 注入 pump 利用하였다.

集尿는 麻酔된 개를 正中切開로 開腹한 后 兩側輸尿管에 polyethylene 管(PE 관) 插入固定하여 施行하였고 한쪽 腎動脈內에 藥物을 注入하는 境遇는

兩側輸尿管에 PE 管을 插入固定하여 兩側을 따로따로 集尿토록한 다음 개를 側位로 再固定하고 左側腎動脈을 露出시켜 鉤狀으로 구부린 23 gauge 注射針을 polyethylene 管으로 Harvard 注入 pump에 連結하여 腎動脈內에 穿刺插入하고 18 ml/hr의 速度로 0.9% 生理食塩水를 注入하여 注射針이 막히지 않도록 하였다가 藥液과 交換하여 藥物을 投與하였다.

Clearance의 物質(creatinine, PAH)은 一時에 定한 血中濃度에 到達하도록 初回量을 投與한 后 곧 이어 尿中에 排泄되는 量만큼 靜脈內의 注入液에 添加하여 一定한 血中濃度를 維持하도록 하였으며 每 clearance 中間에 股動脈에 heparine-saline으로 채워서 미리 插入固定한 PE 管을 통하여 採血하고 곧 遠沈하여 分離한 血液을 냉장고에 保管하였다가 尿와 함께 分析에 使用하였다.

Creatinine의 定量的 分析은 Phillips 方法,<sup>8)</sup> PAH는 Smith 등의 方法<sup>9)</sup>에 準하였으며  $\text{Na}^+$ 과  $\text{K}^+$ 은 flame photometer로, osmolarity는 osmometer를 測定하였다.

統計的 有意性 檢討는 對照值로부터의 變動을 Student's paired "t" test<sup>10)</sup>로 하였다.

### 實驗結果

靜脈內의 angiotensin II의 作用—Angiotensin II의 作用持續作用이 極히 짧기 때문에 大量을 除外하고 onset로 注射하지 않고 繼續的으로 注入하는 方法으로 藥物을 投與하였다.

Table I은 angiotensin II를 0.01  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 로 개의 靜脈內의 注入한 4例中 한 例를 나타낸 것이다.

Table I에서 보는 바와 같이 angiotensin II (0.01  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )의 注入에 依하여 尿量의 減少와 더불어 RPF(腎血流量)과 GFR(糸毬體濾過率)의 減少가 나타났고  $F_{\text{Na}}$ (尿中  $\text{Na}^+$ 배설량),  $E_{\text{K}}$ (尿中  $\text{K}^+$ 排泄量)과  $C_{\text{osm}}$ (삼투질除去率) 및  $C_{\text{H}_2\text{O}}$ (自由水除去率)이 다같이 減少하였다. 이에 對해  $R_{\text{Na}}$ 과  $R_{\text{K}}$ (신세노관에서의  $\text{Na}^+$ 과  $\text{K}^+$ 의 再吸收率)과 FF(濾過分率)은 增大되었다.

Table II는 angiotensin II의 投與量은 3倍로부터 10倍까지 增加시켜 投與한 實驗中 한 例이다.

**Table I**—Effect of angiotensin II (0.01  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , i.v.) on renal function of dog

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR	RPF (ml/min)	FF (%)	C <sub>OSm</sub> (ml/min)	C <sub>H<sub>2</sub>O</sub>	E <sub>Na</sub> ( $\mu\text{Eq}/\text{min}$ )	R <sub>Na</sub> (%)	E <sub>K</sub> ( $\mu\text{Eq}/\text{min}$ )	R <sub>K</sub> (%)
0-10	5.00	55.1	145.7	37.8	5.34	-0.34	581.5	94.1	60.0	81.4
10-20	4.95	56.4	147.5	38.2	5.40	-0.45	586.6	94.1	59.4	82.1
Angiotensin II, 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , i.v.										
20-30	2.80	53.2	115.5	46.1	3.54	-0.74	386.7	95.9	35.8	88.7
30-40	2.90	55.4	120.4	46.0	3.80	-0.90	388.3	96.2	37.1	89.1
40-50	1.95	55.4	106.9	51.8	2.91	-0.96	294.3	97.0	33.7	89.7
50-60	1.90	54.3	106.0	51.2	2.90	-1.00	294.0	97.0	33.0	89.8

This is an example of experiment observed the effect of angiotensin II, 0.01  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , i.v. on renal function of dog. Vol.: Urine flow. GFR and RPF: Glomerular filtration rate and renal plasma flow, resp. FF: Filtration fraction. C<sub>OSm</sub> and C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>: Clearances of osmolar substance and free water, resp. E<sub>Na</sub> and E<sub>K</sub>: Amounts of sodium and potassium excreted in urine, resp. R<sub>Na</sub> and R<sub>K</sub>: Reabsorption rates of sodium and potassium in renal tubules resp. Data from expt. No. 524.

**Table II**—Effect of angiotensin II (0.03, 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , i.v.) on renal function of dog

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR	RPF (ml/min)	FF (%)	C <sub>OSm</sub> (ml/min)	C <sub>H<sub>2</sub>O</sub>	E <sub>Na</sub> ( $\mu\text{Eq}/\text{min}$ )	R <sub>Na</sub> (%)	E <sub>K</sub> ( $\mu\text{Eq}/\text{min}$ )	R <sub>K</sub> (%)
0-10	5.35	36.2	107.8	33.6	4.84	0.51	443.5	91.4	44.4	74.1
10-20	5.35	36.5	107.5	34.0	4.63	0.72	443.5	92.2	46.2	74.7
Angiotensin II, 0.03 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , i.v.										
20-30	5.35	34.6	88.9	38.9	3.40	1.95	432.3	91.7	49.5	71.2
30-40	6.10	34.8	84.8	41.0	4.11	1.99	544.7	89.6	48.8	72.1
40-50	5.90	31.2	83.6	37.3	4.23	1.65	577.0	87.7	50.2	67.8
50-60	5.75	32.5	82.6	39.4	4.20	1.55	598.6	87.7	50.6	68.9
Angiotensin II, 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , i.v.										
60-70	6.30	32.9	78.6	41.9	4.84	1.46	655.8	86.7	53.6	67.4
70-80	6.40	32.3	79.5	39.6	5.00	1.40	714.2	85.3	57.6	64.9
80-90	6.40	33.2	78.8	42.1	4.99	1.41	734.7	85.2	55.0	66.9
90-100	5.90	32.5	77.3	42.0	4.71	1.19	677.3	86.1	54.9	66.2

Data from expt. No. 500. Abbreviations as shown in table I.

이때는 angiotensin II 0.01  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  때와는 달리 尿量의 增加現象이 나타났다. 이때 GFR와 RPF의 減少를 除外하고 他 腎機能의 parameter는 増大의 樣相을 나타내었다. 계속하여 angiotensin II의 投與量을 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , i.v.로 增加하였을 때는 angiotensin II, 0.03  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , i.v.와 같은 變化樣相을 나타냈으며 그 作用深度가 뚜렷하였다.

Table III는 angiotensin II, 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , i.v.로 投與한 實驗 6例를 綜合하여 統計處理한 것이다. 그 樣相은 Table II와 類似하며 尿量의 增加現象과

E<sub>Na</sub>과 E<sub>K</sub> 및 C<sub>OSm</sub>과 C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>가 다같이 統計的 有意性을 나타내는 增加였다. 그러나 GFR와 RPF는 현저히 減少되었음을 確認할 수 있었다. R<sub>Na</sub>와 R<sub>K</sub>도 有意性인 減少를 나타내었다.

Table IV는 angiotensin II, 5.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 onset로 靜脈內에 投與한 實驗의 한 例이다.

여기에서도 尿量의 增加와 E<sub>Na</sub>과 E<sub>K</sub>가 다같이 增加하였다. angiotensin II의 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  때 (Table II, III)와 다른 點은 C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>가 angiotensin II, 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  때에는 增加한데 反하여 減少하였다는 것이다. 그러나 GFR나 RPF는 다른 量의 實

Table III—Effect of angiotensin II (0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , i.v.) on renal function of dog

Time(min) Parameters	Control	0-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'
Vol(ml/min)	4.08 $\pm$ 0.18	5.04 $\pm$ 0.68*	5.12 $\pm$ 0.26*	5.12 $\pm$ 0.37*	4.72 $\pm$ 0.27*
GFR(ml/min)	47.5 $\pm$ 3.93	42.8 $\pm$ 3.71 $\circ$	42.0 $\pm$ 3.36 $\circ$	43.2 $\pm$ 3.03 $\circ$	42.3 $\pm$ 3.57 $\circ$
RPF(ml/min)	140.1 $\pm$ 10.42	102.2 $\pm$ 6.40 $\circ$	102.7 $\pm$ 5.36 $\circ$	102.4 $\pm$ 6.90 $\circ$	100.5 $\pm$ 5.92 $\circ$
FF(%)	33.9 $\pm$ 2.59	41.9 $\pm$ 2.92*	41.2 $\pm$ 2.48*	42.2 $\pm$ 2.88*	42.1 $\pm$ 2.80*
C <sub>OSm</sub> (ml/min)	2.32 $\pm$ 0.09	2.90 $\pm$ 0.19*	3.00 $\pm$ 0.19*	2.99 $\pm$ 0.20*	2.83 $\pm$ 0.24*
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	1.76 $\pm$ 0.14	2.14 $\pm$ 0.19*	2.12 $\pm$ 0.18*	2.13 $\pm$ 0.17*	1.89 $\pm$ 0.16*
E <sub>Na</sub> ( $\mu\text{E}_q/\text{min}$ )	358.7 $\pm$ 30.73	590.2 $\pm$ 47.10*	642.8 $\pm$ 54.70*	661.2 $\pm$ 51.25*	609.6 $\pm$ 54.93*
R <sub>Na</sub> (%)	93.0 $\pm$ 1.10	89.1 $\pm$ 1.65*	87.5 $\pm$ 1.76*	86.2 $\pm$ 2.10*	88.3 $\pm$ 2.08*
E <sub>K</sub> ( $\mu\text{E}_q/\text{min}$ )	42.3 $\pm$ 3.86	48.2 $\pm$ 3.87*	51.8 $\pm$ 5.20*	49.5 $\pm$ 5.53*	49.4 $\pm$ 5.63*
R <sub>K</sub> (%)	70.2 $\pm$ 0.56	68.4 $\pm$ 0.59*	65.9 $\pm$ 0.64*	67.5 $\pm$ 0.52*	67.3 $\pm$ 1.23*

Mean  $\pm$  S.E. from 6 experiment. Significant increase from control values were marked with asterisks(\*) and significant decreases were marked with open circles ( $\circ$ ). Abbreviations as shown in Table I.

Table IV—Effect of angiotensin II (50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i.v.) on renal function of dog

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR	RPF (ml/min)	FF (%)	C <sub>OSm</sub> (ml/min)	C <sub>H<sub>2</sub>O</sub>	E <sub>Na</sub> ( $\mu\text{E}_q/\text{min}$ )	R <sub>Na</sub> (%)	E <sub>K</sub> ( $\mu\text{E}_q/\text{min}$ )	R <sub>K</sub> (%)
0-10	1.95	40.5	81.1	49.9	2.63	-0.68	242.3	96.0	32.3	84.0
10-20	1.95	41.3	81.4	50.7	2.71	-0.76	254.4	95.9	35.2	82.9
Angiotensin II, 5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , i.v.										
20-30	3.10	39.1	24.8	52.3	4.55	-1.45	499.8	91.5	54.6	72.1
30-60	3.35	43.9	80.8	52.4	4.64	-1.29	524.3	92.0	63.5	71.1
60-70	2.20	40.6	71.1	57.1	2.78	-0.58	285.6	95.3	46.5	77.2
70-80	2.10	40.5	71.0	57.0	2.75	-0.65	284.5	95.1	45.0	78.0

Data from expt. No. 516. Abbreviations as shown in table I.

驗에와 같이 減少되었음을 觀察할 수 있었다.

**腎動脈內的 angiotensin II의 作用**—Angiotensin II의 腎臟作用的 直接 或은 間接的인지의 與否를 確認하기 爲하여 한쪽 腎動脈內에 angiotensin II를 投與하여 그 結果를 觀察하였다.

Table V는 한쪽 腎動脈內에 angiotensin II를 0.003  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 로 注入한 實驗의 한 例이다.

Angiotensin II를 한쪽 腎動脈內에 注入한 結果, 注入腎(實驗腎)에 限한 尿量의 減少와 더불어 모든 腎機能의 低下現象이 나타났으나 對照腎에서의 뚜렷한 機能變化는 觀察할 수 없었다.

Table VI는 angiotensin II를 0.01  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 로 增量하여 한쪽 腎動脈內에 注入한 實驗의 한 例이다.

여기에서는 angiotensin II 0.003  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 를 注入하였을 때와는 달리 注入腎(實驗腎)에서 뚜렷한 利尿作用을 觀察할 수 있었고 angiotensin II의 注入 30 및 40分期에서는 對照腎에서도 利尿作用이 나타났다. 이때의 實驗腎에서의 利尿作用시 腎機能의 變化는 C<sub>OSm</sub>과 C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>의 增大과 E<sub>Na</sub> 및 E<sub>K</sub>가 增加하였고 R<sub>Na</sub>와 R<sub>K</sub>는 減少하였다. 그러나 GFR와 RPF는 減少하였으나 RPF의 減少率이 顯著하여 FF는 增大되었다. 이런 現象은 angiotensin II를 靜脈內 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 로 注入하였을 때 나타나는 利尿作用時와 同一한 樣相이었다.

Fig.1은 angiotensin II (0.01  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )을 한쪽 腎動脈內에 注入한 實驗 6例를 綜合한 것이다. 實驗腎(注入腎)에서 利尿作用이 뚜렷하며 統計的

**Table V**—Effect of angiotensin II (0.003  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) infused into a renal artery on renal function of dog

Parameters	Time(min)	Control	Angiotensin II (0.003 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )				
		0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'	40'-50'	50'-60'
Vol(ml/min)	E	1.85	1.80	1.30	1.40	1.35	1.25
	C	2.60	2.60	2.30	2.20	2.15	1.75
GFR(ml/min)	E	22.9	23.9	20.8	23.3	22.9	23.1
	C	35.4	36.5	33.7	33.6	34.9	31.1
RPF(ml/min)	E	58.9	60.9	42.7	48.5	48.2	48.8
	C	76.7	78.4	79.0	75.2	72.1	71.3
FF(%)	E	38.9	39.2	48.7	48.0	47.5	47.3
	C	46.2	46.6	42.7	44.7	48.4	43.6
$C_{\text{OSm}}$	E	1.60	1.60	1.18	1.29	1.17	1.21
	C	2.24	2.34	2.14	2.14	2.06	1.84
$C_{\text{H}_2\text{O}}$	E	0.25	0.20	0.17	0.11	0.18	0.04
	C	0.36	0.26	0.16	0.06	0.09	-0.09
$E_{\text{Na}}(\mu E_q/\text{min})$	E	180.9	176.0	129.1	142.8	132.0	130.1
	C	248.6	270.7	249.3	232.9	228.5	200.9
$R_{\text{Na}}(\%)$	E	94.5	94.1	95.9	95.9	96.2	96.2
	C	95.0	95.1	95.1	95.4	95.6	95.7
$E_{\text{K}}(\mu E_q/\text{min})$	E	17.6	18.5	12.3	15.3	14.7	16.0
	C	21.8	22.9	22.5	22.7	24.5	23.3
$R_{\text{K}}(\%)$	E	83.8	84.5	88.2	86.9	87.2	86.1
	C	87.5	87.5	86.6	86.5	86.1	85.0

This is an example of experiment observed the effect of a small dose of angiotensin II (0.003  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) infused into a renal artery on renal function of dog. E and C; experimental and control kidney, resp. Data from expt. No. 494.

**Table VI**—Effect of angiotensin II (0.01  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) infused into a renal artery on renal function of dog

Parameters	Time(min)	Control	Angiotensin II (0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )				
		0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'	40'-50'	50'-60'
Vol(ml/min)	E	1.15	1.20	1.35	2.00	2.25	2.50
	C	0.95	1.00	1.00	1.25	1.40	1.65
GFR(ml/min)	E	20.1	19.2	15.8	17.6	17.5	18.4
	C	21.8	22.0	20.7	22.1	19.6	19.8
RPF(ml/min)	E	41.9	40.5	31.9	35.4	34.1	34.1
	C	44.2	45.6	42.9	43.0	38.0	38.5
FF(%)	E	48.0	47.4	49.5	49.7	51.3	54.0
	C	49.3	48.2	48.3	51.4	51.6	51.4
$C_{\text{OSm}}(\text{ml}/\text{min})$	E	1.03	1.69	1.60	2.21	2.42	2.65
	C	1.79	1.81	1.57	1.83	1.86	2.28
$C_{\text{H}_2\text{O}}$	E	-0.48	-0.49	-0.25	-0.21	-0.17	-0.15
	C	-0.54	-0.61	-0.47	-0.58	-0.46	-0.63
$E_{\text{Na}}(\mu E_q/\text{min})$	E	188.4	186.1	230.9	259.2	296.6	329.5
	C	189.4	188.8	177.7	201.9	217.1	266.5
$R_{\text{Na}}(\%)$	E	97.2	96.9	95.8	95.1	94.2	93.6
	C	96.3	97.2	97.2	96.9	96.2	95.4

Parameters	Time(min)	Angiotensin II (0.003 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )					
		Control	0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'	40'-50'
$E_K(\mu E_q/\text{min})$	E	26.5	27.4	24.3	27.6	29.3	32.0
	C	29.3	31.4	29.2	31.3	30.1	33.8
$R_K(\%)$	E	87.4	86.5	84.8	84.4	82.8	81.2
	C	85.5	86.5	86.4	85.4	84.2	82.4

This is an example of experiment observed the effect of a large dose of angiotensin II (0.01  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) infused into a renal artery on renal function of dog. Data from expt, No. 504. Abbreviations as shown in table V.

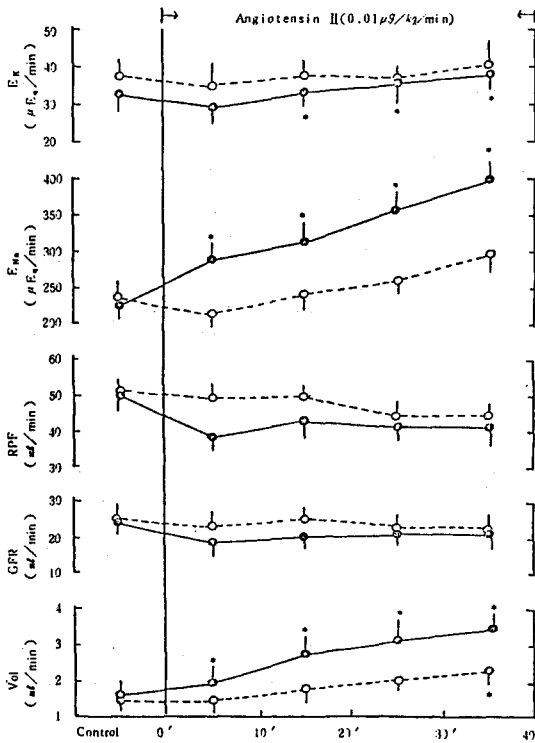


Fig. 1—Effect of angiotensin II (0.01  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) infused into a renal artery on renal function of dog. Solid lines represent the experimental kidney, broken lines the control kidney. Mean  $\pm$  S.E. from 6 experiments. Significant difference from the control values is marked with asterisk. Abbreviations as shown in table I,III.

有意성을 나타내었다. 이때  $E_{Na}$ 와  $E_K$ 도尿량의 증가와 比例하였음을 確認할 수 있었다. Table VI에서 觀察한 바와 같이 angiotensin II 注入后 後半期에서는 對照腎에서도 利尿作用과 뚜렷한  $E_{Na}$ 의 增大現象이 나타났다.

考 察

Angiotensin II를 개의 靜脉內에 注入時 적은 量 (0.01  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )에서는 腎血流量(RPF)의 減少와 濾過分率(FF)의 增大를 나타내었고 尿中 Na과 K의 排泄量( $E_{Na}$ ,  $E_K$ )가 尿量の 減少를 나타내었다. 그러나 많은 물 (0.03  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  및 5.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )에서는 적은 量에서와는 달리 尿量增加現象과  $E_{Na}$  및  $E_K$ 의 증가 및  $R_{Na}$ 와  $R_K$ 의 減少가 나타났다. 이때 GFR의 약간의 減少와 RPF의 顯著한 減少로 FF는 增加하였다. 또한 滲透質 및 自由水의 除去率( $C_{osm}$ ,  $C_{H_2O}$ )도 增加하였다.

Angiotensin II를 개의 한쪽 腎動脉內에 注入時, 注入腎에 限하여, 적은 量(0.003  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )에서는 尿量減少가, 많은 量(0.01  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )에서는 尿量增加가 나타났으며 이때의 腎機能의 變化는 angiotensin II의 靜脉內 注入時와 아주 類似하였다.

이상의 結果로 보아 angiotensin II의 많은 量에서는 利尿作用을 나타내며 이 利尿作用기전을 腎内の 近位細尿管에서의 電解質 再吸收抑制에 依하는 것으로 思料된다.

Angiotensin II의 抗利尿作用은 이미 알려진 renin-angiotensin mechanism에 따른 것이다. 3,11,12) 다시말하면 血壓이 下降하며 腎血流量이 減少하면 juxtaglomerular cell에서 renin이 分泌되고 이 renin에 依하여 angiotensinogen으로 부터 angiotensin I으로 變하고 다시 converting enzyme에 依하여 angiotensin II로 變한다. 이렇게 만들어진 angiotensin II는 다시 angiotensin III로 바뀌지긴 하나 重要な 生理作用을 나타내는 것

은 angiotensin II이다. 이 angiotensin II는 血管을 收縮하여 血壓을 上昇시킬 뿐만 아니라 副腎皮質에서 aldosterone의 合成 및 分泌를 促進시켜  $\text{Na}^+$ 의 貯溜와 더불어 尿量의 減少를 일으킨다. 本實驗에서도 적은 量( $0.01 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , i.v.)에서 RPF의 현저한 減少와  $E_{\text{Na}}$ 과  $E_{\text{K}}$ 의 감소 및  $R_{\text{Na}}$ 과  $R_{\text{K}}$ 의 增大로 뚜렷한 尿量減少現象이 나타났다 (Table I). 그러나 많은 量( $0.01 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , i.v.)에서 뚜렷한 利尿作用이 나타났다. 이 利尿作用 機轉을 檢討하여 보면 angiotensin II를 靜脈內 注入時 血壓의 上昇한다. 이에 따라 RPF의 增加와 더불어 GFR의 增大를 가져오는 利尿作用, 所謂 pressure diuresis<sup>13)</sup>로 생각할 수 있다. 그러나 이를 肯定할 수 없는 것은 angiotensin II 注入時, 利尿作用을 나타내는 狀況에서 FF는 증대되었으나 RPF의 顯著한 減少와 GFR의 약간의 低下現象에 따른 것이기 때문이다. FF가 增加하려면 ① GFR의 顯著한 增加와 RPF의 약간의 增大의 경우 ② GFR는 不變하는데 RPF만 減少하는 경우 ③ GFR와 RPF가 다같이 減少하되 RPF의 減少率이 뚜렷한 경우 ④ RPF의 감소와 GFR의 증대의 경우인데 FF의 增大에 따른 利尿作用을 나타내려면 ①과 ④의 경우일 것이다.<sup>14-16)</sup> 그러나 本實驗에서는 ③의 경우이므로 FF 增大에 따른 것이라고 볼 수 없다. 이 FF의 增大現象, 卽 RPF의 현저한 減少와 GFR의 약간의 減少에 따른 現象은 angiotensin II의 적은 量 注入時에 나타나는 抗利尿作用시와도 같은 現象이다. 이때의 vas afferense와 vas efferense에서의 angiotensin II의 作用點은 vas efferense에 對하여 強力하게 收縮的으로 作用하나 vas afferense에는 그 作用도가 微弱한 것으로 생각된다. 그 理由는 vas afferense을 收縮시키는 경우 RPF와 GFR가 다같이 減少하며 FF는 變化를 일으키지 않을 것이고 이를 擴張시키는 경우, GFR와 RPF가 다같이 增大하며 이때에도 FF는 變化하지 않는다. 이와는 달리 vas efferense를 收縮시키는 경우 RPF는 감소와 GFR는 增加로 FF가 增加하게 되며 vas efferense가 擴張되는 경우 RPF의 증대와 GFR의 감소로 FF의 감소가 나타난다.<sup>17)</sup> 따라서 FF의 증가는 單純하게 vas efferense의 收縮만으로 일어난 結果가 아님을

알 수 있다. 또한 GFR의 감소가 隨伴되었으므로 angiotensin II의 利尿作用은 血壓上昇에 따른 血流力學的 變化에 基因되는 것이 아님이 확실하며 angiotensin II의 利尿作用시  $E_{\text{Na}}$ 와  $E_{\text{K}}$ 의 증가  $R_{\text{Na}}$  및  $R_{\text{K}}$ 가 감소가 나타났으며  $C_{\text{Osm}}$ 와  $C_{\text{H}_2\text{O}}$ 도 增大되었다 (Table III). 따라서 angiotensin II의 利尿作用을 일으킬 때의 作用點은 腎細尿管 特히 近位細尿管이라고 思料된다.

腎細尿管에서  $\text{Na}^+$ 再吸收抑制點을 近位細尿管이라고 보는 理由는  $E_{\text{Na}}$ ,  $E_{\text{K}}$  및  $C_{\text{Osm}}$ 와  $C_{\text{H}_2\text{O}}$ 가 다같이 增加하였기 때문이다. 遠位細尿管에서의  $\text{Na}^+$ 再吸收가 抑制된다면 Na-K-pump가 抑制되는 結果이기 때문에 本實驗結果와는 달리  $E_{\text{Na}}$ 는 增加하였으나  $E_{\text{K}}$ 의 增加가 나타나지 않거나 減少할 것이고  $C_{\text{Osm}}$ 의 增大와  $C_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 減少가 나타날 것이다. 또 Henle's loop에 作用할 경우에도  $E_{\text{Na}}$ ,  $E_{\text{K}}$  및  $C_{\text{Osm}}$ 가 增加하나 大體로 對向流增幅系의 作動이 抑制되어  $C_{\text{H}_2\text{O}}$ 와  $T_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{C}}$  (negative free water clearance)의 減少가 나타날 것이기 때문이다.<sup>18)</sup> 이런 利尿作用들이 aldosterone을 통한 作用이 아님은 한쪽 腎動內에 注入한 angiotensin II도 注入腎에 限한 作用이 나타났기 때문이다.

## 結 論

Angiotensin II를 개의 靜脈內 注入時 적은 量 ( $0.01 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )에서는 腎臟의 全機能의 低下와 더불어 尿量의 減少現象이 나타났으나 많은 量 ( $0.03, 0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  및  $5.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ )에서는 尿量 增加와 더불어  $E_{\text{Na}}$ ,  $E_{\text{K}}$ 과  $C_{\text{Osm}}$ 과  $C_{\text{H}_2\text{O}}$ 가 增加되었고  $R_{\text{Na}}$ 와  $R_{\text{K}}$ 는 減少하였으며 GFR의 약간의 감소와 RPF의 顯著한 低下로 FF는 增大되었다.

Angiotensin II를 개의 한쪽 腎動脈內에 注入시, 적은 量 ( $0.003 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )에서는 抗利尿作用이, 많은 量 ( $0.01 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )에서는 利尿作用이 注入腎에 限하여 나타났다. 이때의 腎機能의 變化는 angiotensin II의 靜脈內 注入時와 아주 類似하였다.

以上の 結果로 보아 angiotensin II의 많은 量에서 利尿作用을 나타내며 이 利尿作用 機轉은 腎內의 近位細尿管에서의 電解質 再吸收抑制에 依하는 것으로

로 思料된다.

## 文 獻

- 1) Gilman, A.G., Goodman, L.S., Rall, T.W. and Murad, F.: *The pharmacological Basis of Therapeutics*, 7th ed. Macmillan Publishing Company, New York, p. 640 (1985).
- 2) Skeggs, L.T., Jr.: *Historical overview of the renin-angiotensin system*. In *Hypertension and the angiotensin system: Therapeutic approaches*, (Doyle, A.E. and Bearn, A.G., eds.), Raven Press, New York, p. 31 (1984).
- 3) Ganong, W.F.: The brain renin-angiotensin system, *Annu. Rev. Physiol.* **46**, 17 (1984).
- 4) Gross, F. and Mohring, J.: Renal pharmacology, with special emphasis on aldosterone and angiotensin. *Ann. Rev. Pharmacol.* **13**, 59 (1973).
- 5) Symposium (various authors): The Kidney in hypertension. *Am. J. Nephrol.* **3**, 57 (1983a).
- 6) Symposium (various authors): Regional hemodynamics following captopril therapy. *Am. J. Med.* **76**, 1 (1984a).
- 7) Ménard, J., Alhenc-Gelas, F., Gardes, J., Misumi, J. and Corvol, P.: Intrarenal formation of and role of angiotensins: Practical implications. In *Hypertension and the Angiotensin System: Therapeutic Approaches*, (Doyle, A.E. and Bearn, A.G., eds), Raven Press, New York, p. 109 (1984).
- 8) Phillips, R.A.: In *Quantitative clinical chemistry*, vol. 2, Methods, edited by Peters & van Slyke, Williams & Wilkins (1944).
- 9) Smith, H.W., Finkelstein, N., Aliminos, L., Crawford, B. and Graber, B.: The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. *J. Clin. Invest.* **24**, 388 (1945).
- 10) Snedecor, G.W. and Cochran, W.G.: *Statistical Methods*, 6th Ed., Iowa (1973).
- 11) Wilson, J.X.: The renin-angiotensin system in non-mammalian vertebrates, *Endocr. Rev.* **5**, 45 (1984).
- 12) Katzung, B.G.: *Basic and Clinical Pharmacology*, 3th Edition, Lange Medical Publications, Los Altos, California, p. 201 (1987).
- 13) Selkurt, E.E.: Effect of pulse pressure and mean arterial pressure modification on renal hemodynamic and electrolyte and water excretion. *Circulation.* **4**, 541 (1951).
- 14) Earley, L.F. and Friedler, R.M.: The effects of combined renal vasodilation and pressor agents on renal hemodynamics and the tubular reabsorption of sodium. *J. Clin. Invest.* **45**, 542 (1966).
- 15) Stein, J.H., Reineck, J.H., Osgood, R.W. and Ferris, T.F.: Effect of acetylcholine on proximal tubular sodium reabsorption in the dog. *Am. J. Physiol.* **220**, 227 (1971).
- 16) Stein, J.H., Congbalay, R.C., Karsh, D.U., Osgood, R.W. and Ferris, T.F.: The effect of bradykinin on proximal tubular sodium reabsorption in dog: Evidence for functional nephron heterogeneity. *J. Clin. Invest.* **51**, 1709 (1972).
- 17) Valtin, H.: *Renal function; Mechanisms preserving fluid and solute*, Little, Brown & Co., Boston, p. 89 (1973).
- 18) Suki, W., Rector, F.C., Jr., and Seldin, D.W.: The site of action of furosemide and other sulfonamide diuretics in the dog. *J. Clin. Invest.* **44**, 1458 (1965).