

개의 신장기능에 미치는 Captopril 의 영향

고석태·이민재

조선대학교 약학대학

(Received February 15, 1990)

Effect of Captopril on Renal Function in Dog

Suk-Tai Ko and Min-Jae Lee

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

Abstract—Captopril, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, when given intravenously in dog, elicited the diuretic action along with the increases of glomerular filtration rates (GFR), renal plasma flow (RPF) and osmolar clearances (Cosm) with no changes of free water clearnces (C_{H_2O}), and then captopril produced the enlargement of excretion rates of electrolytes in urine and the reduction of reabsorption rates of electrolytes in renal tubules. Captopril, when given into a renal artery, exhibited no changes of renal function in the experinental kidney, whereas diuretic action with the same mechanism as shown in intravenous captopril in control kidney. Captopril, when injected into a carotid artery, showed increases in rates of urine flow in a small does which did not affect on renal action when it was administered intravenously. Diuretic action induced by captopril was not influenced by renal artery denervation, propranolol and angiotensin II inhibitors. Above results suggest that captopril produced diuretic action along with renal hemodynamic changes by slight contraction of vas efferense and reduction of reabsorption rate of electrolytes in renal tubules, especilly distal tubules, that may be mediatedby endogenous substances.

Keywords □Captopril, glomerular filtration rate, renal plasma flow, renal artery, carotid artery, excretion and reabsorption rates of Na and K, diuretic action, dog.

Captopril은 D-3-mercapto-2-methyl-propanoyl-L-proline의 화학구조로 되어 있으며 SQ 14,225로 angiotensin converting enzyme (ACE)를 억제하므로써 renin 의존성 고血壓이나 心不全症에 有効한 것으로 알려져 있다.¹⁻⁶⁾ 또한 captopril은 全身의인 動脈의 抵抗性 減少를 나타낸다. 따라서 여러 形態의 高血壓患者의 平均血壓은 勿論 擴張期 및 收縮期の 血壓을 다같이 下降시킬 뿐 아니라 慢性的인 心不全症도 有効하다. 그러나 原發性 aldosteronism 性 患者는 例外이다.

또한 captopril에 依하여 血壓을 下降시키는 狀態에서도 大腦나 冠狀動脈의 血流量은 一般의으로 잘 維持된다.⁷⁻¹⁰⁾

이런 captopril의 血壓降下現狀은 ACE의 抑制에 따른 renin-angiotensin-aldosterone system

의 抑制에서 비롯되는 것으로 알려져 있다.¹⁻⁶⁾

Captopril의 ACE 抑制實驗은 guinea-pig와 白鼠, 고양이, 개 및 원숭이의 回腸에서 施行된 바 있고^{2,3)} 腦나 血漿內的 ACE를 測定^{7,11)} 研究로 확인되었다.

腎臟에서 合成되는 renin은 循環系로 分泌되고 거기에서 plasma globulin substrate에 作用, 比較的 不活性인 decapeptide의 angiotensin I을 만들어 낸다. Angiotensin I은 強力한 內因性 血管收縮劑인 angiotensin II로 變化한다. 이 angiotensin II는 副腎의 球狀帶에서 aldosterone의 分泌를 促進시킨다. 이런 현상이 所謂 renen-angiotensin-aldosterone system¹²⁾이다.

Captopril은 ACE(pedidyldipeptide carboxylase)의 抑制에 依하여 angiotensin I으로

부터 angiotensin II로의變化를 차단한다.¹²⁾ 이와 같이 captopril의血壓에對한影響에關한報告는 많으나腎臟에 대하여서는系毬體濾過率의變化없이血壓流量的增加가 일어난다는報告¹²⁾ 외에 알려진 바 없으므로 개를 이용하여 captopril의腎臟에서의腎血流力學的인變化 및電解質의移動에對한影響을檢討코져 이實驗을施行하였다.

實驗方法

實驗藥物—Captopril(Squibb, 보령), angiotensin II inhibitor ([Sar¹, Thr⁸]-angiotensin·II acetate)(Sigma), saralasin(Sigma) propranolol HCl(I. C. I), creatinine anhydrous(Sigma), P-aminohippuric acid(PAH, Sigma) 등으로 使用直前に 0.9% saline에 溶解시켜 使用하였다. Pentobarbital sodium(한림제약, Entobar[®])은 注射藥을 그대로 使用하였다.

動物實驗 方法—實驗動物은 體重 9.0~16.0 kg의 雌雄雜犬을 使用하였으며 實驗前日은 斷食시켰으나 물은 自由로이 取하도록 하였다.

麻醉는 pentobarbital sodium을 35 mg/kg, i. v.로 投與하였으며 必要에 따라 追加投與하였다. 麻醉된 개는 動物固定台에 背位로 固定한 後 呼吸을 容易하게 하기 위하여 endotracheal tube를 氣道內에 挿入固定하였으며 靜脈內 注入液의 注入은 peristaltic pump를, 藥物은 주사器를 利用하여 上肢靜脈을 通하였다.

集尿는 麻醉된 개를 正中切開하여 開腹하고 兩側 輪尿管에 挿入固定한 polyethylene管을 通하여 하였다.

한쪽 腎動脈內의 藥物投與는 兩側 輪尿管에 polyethylene管을 挿入 固定하여 兩側을 따로따로 集尿토록 한 後 개를 側臥位로 再固定하고 左側切開하여 左側腎動脈을 露出시켜 鉤狀으로 구부린 22 gauge 注射針을 polyethylene管으로 Harvard 注入 pump와 連結한 다음, 腎動脈內에 穿刺하여 18 ml/hr의 速度로 0.9% saline을 계속 注入하여 注射針이 막히지 않도록 하였다가 藥液과 交換하여 注入하거나 주사器를 利用하여 onset로 注射하였다.

頸動脈內(carotid artery)에 藥物을 投與할 때는 頸部를 切開하여 總頸動脈(common carotid

artery)를 露出시킨 後 上部로 올라 外頸動脈(extracarotid artery)과 區別되는 內頸動脈(int-racarotid artery)에 必要한 量을 藥物을 0.9% saline 0.3 ml에 溶解시켜 27 gauge 注射으로 注射한 後 가볍게 잠깐 눌러 出血을 防止하였다.

한쪽 腎動脈除去는 Elsa 등의 方法¹³⁾에 따라 左側切開로 左側腎臟을 露出시킨 後 腎 pedicle 周圍의 組織을 分離한 다음 肉眼으로 確認할 수 있는 神經을 全部 切斷하고 얇은 막(aventitia)을 完全히 벗긴 腎動脈周圍를 無水 alcohol의 10% phenol 용액을 흡백적신 탈지면으로 約 20分間 被覆하므로써 腎臟神經을 除去하였다. 10% phenol 용액으로 被覆이 끝난 다음에는 0.9% saline으로 腎臟 pedicle 주위를 여러번 洗滌하였다.

Clearance 物質인 creatinine과 PAH는 一定한 血中濃度에 一時에 到達하도록 初回量(creatinine : 50 mg/kg, PAH : 6 mg/kg)을 投與한 後 곧이어 尿中에 排泄되는 量만큼 注入液에 첨가하여 血中濃度가 一定하게 維持하도록 하였다. 每 clearance 中間에는 股動脈에 heparine-saline을 채운 polyethylene管을 挿入固定하여 採血하고, 곧 遠沈하여 分離한 血漿을 冷藏庫에 保管하였다가 尿와 함께 分析에 使用하였다.

Clearance 物質의 分析方法—Creatinine은 Phillips의 方法¹⁴⁾ P-aminohippuric acid(PAH)는 Smith 등의 方法¹⁵⁾에 準하였고 Na⁺과 K⁺은 flamephotometer(Beckman, USA)로, osmolarity는 osmometer(Precision, USA)로 測定하였다.

統計的 有意性 檢討는 對照值로부터의 變動을 Student's paried "t" test¹⁶⁾로 하였다.

實驗結果

靜脈內의 Captopril의 腎臟作用—生理食鹽水を 靜脈內에 一定量(100分間, 10.0 ml/min 속도)로 注入하여 尿量의 排出量이 一定하게 되었을 때 두번의 對照期後에 生理食鹽水에 溶解한 captopril을 개의 靜脈內에 投與하여 나타난 腎臟機能의 變化를 對照值와 比較하여 統計的 有意性 與否를 檢討하였다.

Table I은 captopril 2.0 mg/kg을 i. v.로 投與

Table I—Effect of captopril (2.0 mg/kg, i.v.) on the renal function of dog.

Parameters \ Time	Control	0' - 10'	10 - 20	20' - 30'
Vol (mg/min)	3.41 ± 0.42	5.08 ± 0.53**	5.04 ± 0.64**	4.51 ± 0.42**
GFR (ml/min)	43.7 ± 5.20	47.9 ± 5.33***	49.8 ± 4.81**	55.8 ± 4.39**
RPF (ml/min)	98.9 ± 6.74	111.3 ± 7.57***	120.0 ± 10.57***	113.4 ± 9.36***
FF (%)	44.0 ± 2.21	43.0 ± 2.31	41.5 ± 2.05	49.0 ± 2.51*
Cosm (ml/min)	4.61 ± 0.62	6.27 ± 0.61**	6.03 ± 0.45***	5.90 ± 0.62***
C _{H₂O} (ml/min)	-1.25 ± 0.37	-0.67 ± 0.30	-1.39 ± 0.37	-1.41 ± 0.40
E _{Na} (μEq/min)	554.0 ± 89.33	791.6 ± 88.79**	737.9 ± 81.63**	716.6 ± 91.54***
R _{Na} (%)	92.8 ± 0.49	90.1 ± 0.63**	90.5 ± 0.62**	91.1 ± 0.72**
E _K (μEq/min)	65.5 ± 5.57	82.4 ± 5.25***	79.3 ± 6.74***	75.0 ± 7.65***
R _K (%)	73.5 ± 0.81	69.0 ± 0.92**	69.8 ± 0.92**	71.8 ± 0.90**

Mean ± S.E. from 6 experiments. Abbreviations: Vol.: Urine flow rate. GFR and RPF: Glomerular filtration rate and renal plasma flow, resp. FF: Filtration fraction. Cosm and C_{H₂O}: Clearances of osmolar substance and free water, resp. E_{Na} and E_K: Amounts of sodium and potassium excreted in urine, resp. R_{Na} and R_K: Reabsorption rates of sodium and potassium in renal tubules, resp. Asterisks indicate significant difference from control values by paired "t" test: * = p < 0.05, ** = p < 0.02, *** = p < 0.01.

한 실험 6례를 통계처리한 결과이다. 이 captopril 2.0 mg/kg 을 i.v.로 투여 실험 전에 captopril 0.6 mg/kg 을 i.v.로 실험을 시행하였으나有意性인 변화가 없음을 관찰하였다.

Table I에서 보면尿량은 3.41 ± 0.42 (Mean ± S.E.) ml/min에서 captopril 2.0 mg/kg, i.v.后 첫 期는 5.08 ± 0.53 ml/min로서 통계적으로 probability는 0.02 以下였으며 두번째 期와 세번째 期에서도 각각 5.04 ± 0.64와 4.51 ± 0.42 ml/min로써 다같이有意性인 증가를 나타내었다. 이 때의腎血流量學的인 변화인糸球體濾過率(GFR)와腎血流量(RPF)는 다같이增大되었음을 확인할 수 있었다. GFR는 captopril 투여后 첫번, 두번째 및 세번째 期에서 각각 47.9 ± 5.33, 47.8 ± 4.81 및 55.8 ± 4.39 ml/min로서 對照值 43.7 ± 5.20 ml/min에 比하여 p < 0.01인有意性인增大結果였다. RPF도 111.3 ± 7.57, 120.0 ± 10.57 및 113.4 ± 9.36 ml/min는 98.9 ± 6.74 ml/min의 對照值에 比하여 아주有意性인增大現狀인 것이다.

나아가 Cosm(osmolar clearance)는 對照值로 比하여 實驗值가有意性인增大를 나타내었으나 C_{H₂O}(free water clearance)는有意性인變化를 나타내지 않았다. 다시 말하면 Cosm는 對照值 4.61 ± 0.62 ml/min에서 각각 6.27 ± 0.61, 6.03 ± 0.45와 5.90 ± 0.62 ml/min로 증가되었다 다음 尿

中 Na⁺와 K⁺의 排泄量을 觀察하여 보면 尿中 Na⁺ 排泄量(E_{Na})는 對照值 554.0 ± 89.33 μEq/min에서 791.6 ± 88.79, 737.9 ± 81.63과 716.6 ± 91.54 μEq/min로 증가하였고 통계적有意性도 나타내었다. 또한 尿中 K 排泄量(E_K)도 E_{Na}와 같은 樣相이었다. 이 때의腎尿管에서의 Na의 再吸收率(R_{Na})은 實驗值 90.1 ± 0.63, 90.5 ± 0.62와 91.1 ± 0.72%는 對照值 92.8 ± 0.49%에 比하여有意性인減少임이 觀察되었다. K의 再吸收率(R_K)도 R_{Na}와 같은 樣相으로 나타났다.

Table II는 captopril을 三배로 增加한 6.0 mg/kg, i.v.로 투여한 실험 6례를 統合 統計處理한 것이다.

이 때의 captopril 6.0 mg/kg, i.v.에 依하여腎機能變化는 captopril 2.0 mg/kg, i.v.와 아주類似한變化樣相, 卽 尿量의 增加와 더불어 GFR, RPF 및 Cosm가 增加하였고, E_{Na}와 E_K의 增加와 R_{Na}와 R_K의 減少를 나타내었으나 C_{H₂O}는 여전히 아주 變화를 나타내지 않았다. 그러나 captopril 2.0 mg/kg, i.v.에 比하여 그 變化的有意性이 더욱 뚜렷하였으나 그 增大比는 別差異가 없었다.

腎動脈內的 Captopril의 腎臟作用—靜脈內 captopril의 利尿작용이 腎臟內에서의 直接作用 與否를 파악하기 위하여 한쪽 腎動脈內에 captopril을 注入하여 나타나는 注入腎의 機能變化를 다른쪽

腎臟機能變化와 比較 檢討하였다.

Table III는 captopril 0.1 mg/kg/min 을 한쪽 腎動脈內 注入한 實驗 6例를 綜合處理한 것이다. 이 實驗에서는 豫想과는 달리 注入腎(實驗腎)은 아무런 變化를 觀察할 수 없었는데 反하여 對照腎에서의 尿量增加現狀이 나타났다.

Table III에서 보는 바와 같이 尿量の 境遇 實驗腎(E)의 對照值 2.39±0.18 ml/min 에 對하여

2.30±0.19, 2.15±0.17 및 2.13±0.15 ml/min로 아무런 變化를 觀察할 수 없었으나 對照腎(C)에서는 對照值 2.03±0.21 ml/min에 比하여 實驗值 첫번째 및 두번째期는 各各 2.54±0.32와 2.50±0.34 ml/min로 有意性인 增加를 나타내었으나 세번째期의 2.26±0.35 ml/min는 增加의 傾向이었으나 有意性은 없었다. 이 때 GFR와 RPF 및 Cosm는 尿量の 增加하는 期인 첫번째期와 두번째

Table II—Effect of captopril (6.0 mg/kg, i.v.) on the renal function of dog.

Parameters \ Time	Control	0' - 10'	10 - 20	20' - 30'
Vol (ml/min)	3.68 ± 0.50	5.25 ± 0.42***	4.93 ± 0.43***	4.93 ± 0.47***
GFR (ml/min)	49.8 ± 5.05	55.7 ± 5.50***	55.1 ± 5.79***	61.7 ± 5.65***
RPF (ml/min)	117.0 ± 5.36	137.9 ± 9.47***	126.2 ± 7.94***	130.8 ± 8.04
FF (%)	43.0 ± 2.11	40.0 ± 1.98	44.0 ± 2.15	47.0 ± 2.32*
Cosm (ml/min)	5.43 ± 0.56	6.97 ± 0.63***	6.53 ± 0.55***	6.71 ± 0.64***
C _{H₂O} (ml/min)	-1.91 ± 0.28	-0.85 ± 0.23	-1.59 ± 0.24	-1.77 ± 0.33
E _{Na} (μEq/min)	658.3 ± 43.31	862.6 ± 50.72***	819.3 ± 43.85***	819.3 ± 44.92***
R _{Na} (%)	94.1 ± 0.59	91.9 ± 0.42***	92.1 ± 0.41***	92.3 ± 0.37**
E _K (μEq/min)	74.4 ± 3.87	87.8 ± 6.00***	87.7 ± 5.84***	86.6 ± 6.55***
R _K (%)	77.8 ± 0.41	74.6 ± 0.19*	74.3 ± 0.13*	74.1 ± 0.31*

Mean ± S.E. from 6 experiments. Legends are the same as in previous table.

Table III—Effect of captopril (0.1 mg/kg/min) infused into a renal artery on the renal function of dog.

Parameters \ Time	Control	0' - 10'	10 - 20	20' - 30'
Vol (ml/min)	E 2.39 ± 0.18	2.30 ± 0.19	2.15 ± 0.17	2.13 ± 0.15
	C 2.03 ± 0.21	2.54 ± 0.32*	2.50 ± 0.34*	2.26 ± 0.35
GFR (ml/min)	E 28.8 ± 3.77	27.9 ± 3.72	29.0 ± 4.30	27.8 ± 3.53
	C 29.5 ± 2.23	32.0 ± 3.40*	32.5 ± 3.57*	29.3 ± 2.83
RPF (ml/min)	E 71.2 ± 5.72	72.0 ± 5.91	77.8 ± 6.90	71.5 ± 5.25
	C 72.9 ± 5.36	78.0 ± 5.46**	79.9 ± 5.85**	72.0 ± 4.44
Cosm (ml/min)	E 2.53 ± 0.12	2.49 ± 0.20	2.46 ± 0.15	2.48 ± 0.12
	C 2.49 ± 0.11	3.03 ± 0.28*	2.99 ± 0.23*	2.74 ± 0.23
C _{H₂O} (ml/min)	E -0.12 ± 0.21	-0.19 ± 0.19	-0.31 ± 0.19	-0.35 ± 0.19
	C -0.49 ± 0.19	-0.11 ± 0.29	-0.99 ± 0.21	-0.48 ± 0.16
E _{Na} (μEq/min)	E 294.6 ± 14.95	295.8 ± 26.60	288.4 ± 22.10	283.7 ± 15.9
	C 286.8 ± 22.06	373.1 ± 28.57**	374.7 ± 29.40**	336.6 ± 26.20
R _{Na} (%)	E 92.6 ± 0.93	92.5 ± 0.78	92.9 ± 0.91	91.3 ± 1.04
	C 93.3 ± 0.50	91.4 ± 0.62**	91.4 ± 0.91*	90.4 ± 0.53
E _K (μEq/min)	E 34.6 ± 3.05	35.8 ± 3.45	35.35 ± 3.93	42.3 ± 8.56
	C 33.0 ± 2.09	40.3 ± 3.24***	40.7 ± 3.86**	45.5 ± 7.60
R _K (%)	E 74.0 ± 3.35	72.2 ± 3.81	73.1 ± 4.17	76.7 ± 5.58
	C 76.7 ± 3.72	72.2 ± 3.03**	72.1 ± 3.44*	75.5 ± 3.15

Mean ± S.E. from 6 experiments. E. and C. indicate the experimental and control kidney, respectively. *: Significant differences from control values of corresponding kidney. Legends are the Same as in previous tables.

期에선 增加하였다. 또한 E_{Na} 와 E_K 도 같은 樣相으로 增加되었고 R_{Na} 와 R_K 는 E_{Na} 와 E_K 의 增加作用期에 有意性인 減少를 나타내었다.

Table IV는 captopril 0.3 mg/kg/min로 한쪽 腎動脈內 注入한 實驗을 綜合處理한 것이다.

이 實驗에서도 Table III에서와 같이 尿量의 경우 實驗腎은 첫번째와 두번째期에서는 아무런 變化가 없었으나 세번째期에서 오히려 減少의 傾向을 나타내었다. 이와 비슷하게 實驗腎에서는 아무런 變化를 觀察할 수 없고 對照腎에서는 利尿作用과 더불어 靜脈內에 captopril을 投與하였을 때와 같은 腎臟機能의 變化를 나타내었다 이 실험에서 captopril 0.1 mg/kg/min을 한쪽 腎動脈에 注入時와의 差異는 前의 경우가 두번째期까지만 對照腎에서의 利尿作用이 나타났던 것에 比하여 세번째期까지 有意性인 利尿作用과 有意性 腎機能變化가 나타난 것이다.

Fig. 1은 captopril 0.3 mg/kg/min로 한쪽 腎動脈內 注入시 나타나 腎臟기능의 變化를 圖示한 것이다. 다시 말하면 Table IV의 結果를 基準으로 理解를 돕기 위하여 captopril에 依한 增加比를 百分率로 換算 圖示한 것이다. 여기서 白色柱는 實驗腎의 機能變化를, 黑色柱는 對照腎의 機能變化를 나

타낸 것이다. Fig. 1에서 보는 바와 같이 對照腎에서만 利尿作用과 腎機能의 亢進이 나타났음이 確實시 된다.

頸動脈內의 captopril의 腎臟作用—captopril의 한쪽 腎動脈內 注入時에 實驗腎에선 作用이 나타나지 않고 對照腎에서만 利尿作用이 나타났다. 이는 captopril의 利尿作用이 直接作用이 아닌 間接作用임이 分明하므로 이를 再확인하기 위하여 靜脈內 投與時 전혀 腎기능변화를 일으키지 않는 極히 적은 量을 內頸動脈內 投與하여 나타나는 腎기능 變化를 考察하였다.

Table V는 captopril 0.1 mg/kg을 頸動脈內에 投與한 實驗結果를 綜合處理한 것이다. 尿量을 보면 2.63 ± 0.28 ml/min의 對照值에서 네번째期의 尿量을 各各 3.05 ± 0.25 , 3.11 ± 0.26 , 2.98 ± 0.19 와 3.13 ± 0.18 ml/min로서 어느 境遇나 有意性인 增加現狀이다. 이 때 腎機能의 變化도 captopril을 靜脈內에 投與했을 때와 같은 樣相이었다. GFR은 34.2 ± 2.14 ml/min에서 40.3 ± 4.45 ml/min까지 RPF는 83.6 ± 3.75 ml/min에서 106.8 ± 0.02 ml/min로 增大되었고 Cosm는 3.26 ± 0.25 ml/min에서 3.84 ± 0.27 ml/min로 되었

Table IV—Effect of captopril (0.3 mg/kg/min) infused into a renal artery on the renal function of dog.

Parameters	Time	Control	0' - 10'	10 - 20	20' - 30'
Vol (ml/min)	E	2.44 ± 0.17	2.01 ± 0.10	2.01 ± 0.15	1.87 ± 0.14
	C	2.00 ± 0.19	$2.78 \pm 0.30^*$	$2.62 \pm 0.28^*$	$2.57 \pm 0.25^*$
GFR (ml/min)	E	28.4 ± 3.47	29.5 ± 4.53	27.9 ± 2.69	29.2 ± 4.23
	C	25.8 ± 3.11	$31.1 \pm 3.34^*$	$30.7 \pm 3.01^*$	$32.1 \pm 3.37^*$
RPF (ml/min)	E	70.1 ± 5.30	74.3 ± 6.20	72.4 ± 5.00	74.1 ± 5.40
	C	70.7 ± 5.00	$78.5 \pm 5.45^*$	$77.7 \pm 4.46^*$	$80.1 \pm 4.81^*$
Cosm (ml/min)	E	2.53 ± 0.11	2.57 ± 0.14	2.45 ± 0.20	2.37 ± 0.20
	C	2.43 ± 0.13	$2.80 \pm 0.31^*$	$2.77 \pm 0.28^*$	$2.79 \pm 0.29^*$
C_{H_2O} (ml/min)	E	-0.09 ± 0.20	-0.32 ± 0.21	-0.44 ± 0.19	-0.39 ± 0.19
	C	-0.43 ± 0.19	-0.51 ± 0.23	-0.53 ± 0.21	-0.62 ± 0.18
E_{Na} (μ Eq/min)	E	291.6 ± 14.00	295.8 ± 16.20	280.1 ± 24.40	321.4 ± 20.62
	C	276.3 ± 22.70	$333.1 \pm 25.40^*$	$335.8 \pm 23.00^*$	$341.3 \pm 28.30^*$
R_{Na} (%)	E	92.7 ± 0.85	92.7 ± 0.91	93.2 ± 0.33	91.9 ± 1.57
	C	93.4 ± 0.96	$92.2 \pm 0.51^*$	$92.3 \pm 0.44^*$	93.3 ± 1.68
E_K (μ Eq/min)	E	34.2 ± 2.82	37.0 ± 4.79	36.6 ± 5.42	37.1 ± 5.41
	C	31.8 ± 2.21	$39.7 \pm 5.21^*$	$41.7 \pm 5.29^*$	$43.4 \pm 5.35^*$
R_K (%)	E	74.2 ± 3.06	71.6 ± 3.35	73.3 ± 3.88	72.1 ± 3.80
	C	77.1 ± 3.42	$72.1 \pm 2.39^*$	$70.6 \pm 2.74^*$	70.9 ± 2.37

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Legends are the same as in previous Table III.

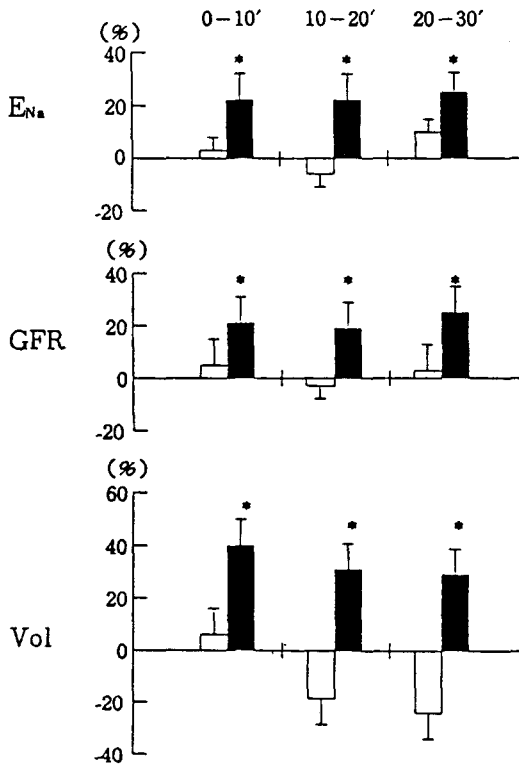


Fig. 1—Percentage changes of renal function induced by captopril (0.3 mg/kg/min) infused into a renal artery in dog. White column: experimental kidney. Black column: control kidney. Data from table IV. Legends are the same as in previous tables.

으며 E_{Na} 는 $323.5 \pm 20.06 \mu\text{Eq}/\text{min}$ 에서 $396.2 \pm 25.75 \mu\text{Eq}/\text{min}$, E_K 는 $47.2 \pm 4.17 \mu\text{Eq}/\text{min}$ 에서 $57.8 \pm 6.00 \mu\text{Eq}/\text{min}$ 로 증가하였다.

Table V—Effect of captopril (0.1 mg/kg) injected into a carotid artery on the renal function of a dog.

Parameters	Time	Control	0' - 10'	10-20	20' - 30'	30-40
Vol (ml/min)		2.63 ± 0.28	$3.05 \pm 0.25^*$	$3.11 \pm 0.26^*$	$2.91 \pm 0.19^*$	$3.13 \pm 0.18^*$
GFR (ml/min)		34.2 ± 2.14	$37.2 \pm 3.34^*$	$38.2 \pm 2.21^*$	$38.0 \pm 2.82^*$	$40.3 \pm 4.45^{**}$
RPF (ml/min)		83.6 ± 3.75	$88.6 \pm 5.14^*$	$92.1 \pm 5.49^*$	$96.9 \pm 6.06^{**}$	$106.8 \pm 6.02^{***}$
FF (%)		40.9 ± 2.15	41.9 ± 1.98	41.5 ± 1.99	39.2 ± 2.00	37.7 ± 1.95
Cosm (ml/min)		3.26 ± 0.25	3.57 ± 0.24	$3.71 \pm 0.23^*$	$3.64 \pm 0.28^*$	$3.84 \pm 0.27^*$
C_{H_2O} (ml/min)		-0.62 ± 0.26	-0.52 ± 0.35	-0.58 ± 0.29	-0.66 ± 0.27	-0.27 ± 0.23
E_{Na} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)		323.5 ± 20.06	$368.4 \pm 26.95^*$	$392.0 \pm 30.45^{**}$	$386.9 \pm 29.95^{**}$	$396.2 \pm 25.75^{**}$
R_{Na} (%)		94.1 ± 0.36	$92.7 \pm 0.68^*$	$92.7 \pm 0.47^*$	$93.3 \pm 0.41^*$	$93.1 \pm 0.49^*$
E_K ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)		42.7 ± 4.17	$50.3 \pm 3.10^*$	$50.6 \pm 5.45^{**}$	$52.9 \pm 6.10^{**}$	$57.8 \pm 6.00^{***}$
R_K (%)		78.8 ± 3.36	$73.6 \pm 1.68^{**}$	$74.1 \pm 1.83^*$	$74.6 \pm 1.85^*$	$72.3 \pm 2.18^*$

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

Table VI는 captopril 0.3 mg/kg을 頸動脈內에 投與한 實驗 6例를 綜合處理한 것이다.

尿量의 增加와 腎臟機能은 captopril을 0.1 mg/kg로 頸動脈內에 投與했을 때 나타난 結果와 同一한 變化를 나타냈으나 그 增加의 強度가 弱음을 확인할 수 있었다.

Captopril의 腎臟機能에 對한 腎神經除去의 影響—Captopril의 利尿作用의 間接作用이 神經을 통한 作用與否를 檢討하기 위하여 한쪽 腎動脈의 모든 神經을 除去한 다음 captopril을 靜脈內 投與하여 除神經腎에서 나타난 腎臟機能의 變化를 正常腎臟의 機能변화와 比較 檢討하였다.

Table VII는 한쪽 腎神經을 除去한 後 captopril 6.0 mg/kg, i.v.로 投與한 結果를 綜合處理한 것이다.

Table VII에서 보는 바와 같이 靜脈內에 投與한 captopril 6.0 mg/kg는 除神經腎이나 正常腎에서 다같이 尿量의 增加現狀과 腎기능의 增大가 나타났을 뿐 아니라 兩側腎臟間의 增大比의 有意性인 差異가 전혀 없었다. 또한 腎機能의 變化樣相도 正常犬에서의 靜脈內 投與實驗의 것과 同一하였음을 確認할 수 있었다. 다시 말하면 兩側腎臟에서 尿量 增加와 더불어 GFR, RPF 및 Cosm의 增加 C_{H_2O} 의 不變, E_{Na} 와 E_K 의 增加와 R_{Na} 와 R_K 의 減少 등이 다.

連續投與한 Captopril의 腎臟作用—Captopril의 間接的인 利尿作用이 腎神經을 通하는 것이 아님이 分明하므로 內因性 物質에 依한 것인지 與否를 檢討하기 위하여, 다시 말하여 tachyphylaxis의

有無를 확인하기 위해서 captopril을 增量하면서 同一動物에 連續的으로 反復投與하여 그 結果를 觀察하였다.

Table VIII는 captopril의 投與량을 增量하면서 同一動物에 連續的으로 反復投與한 實驗4例中 1例를 나타낸 것이다.

Captopril 2.0 mg/kg, i. v.에서는 尿량이 2.70 및 2.75 ml/min의 對照值에서 4.00, 3.90 및 3.50 ml/min로 增大되었으나 연속投與시는 投與량을 6.0 mg/kg, i. v.로 增量하였음에도 不拘하고

오히려 3.30, 2.20 및 1.80 ml/min로 減少의 傾向을 나타냈으며 모든 腎臟機能 變化樣相이 尿量變化樣相과 比例하였음을 確認할 수 있었다.

Captopril의 腎臟作用에 對한 Propranolol의 影響—Propranolol은 交感神經의 β -遮斷劑로서 renin의 유리를 抑制하여 γ enin-angiotensin-aldosteron system의 作動을 封鎖하는 것으로 알려져 있다.^{17,18)} 따라서 renin의 유리억제에 따른 angiotensin 形成억제 狀態에서의 captopril의 腎臟作用을 檢討하였다.

Table VI—Effect of captopril (0.3 mg/kg) injected into a caroid artery on the renal function of a dog.

Parameters	Time				
	Control	0' - 10'	10 - 20	20' - 30'	30 - 40
Vol (ml/min)	3.54 ± 0.33	5.62 ± 0.47**	5.05 ± 0.30**	4.56 ± 0.27*	4.56 ± 0.26*
GFR (ml/min)	40.1 ± 3.38	50.7 ± 4.09**	49.6 ± 3.80**	47.9 ± 3.84*	48.2 ± 5.74*
RPF (ml/min)	101.9 ± 5.76	117.1 ± 7.29*	116.7 ± 6.57*	109.4 ± 6.69**	110.9 ± 6.77***
FF (%)	39.0 ± 2.31	43.0 ± 2.31*	43.0 ± 2.31*	44.0 ± 2.55*	43.0 ± 2.15*
Cosm (ml/min)	3.81 ± 0.22	5.74 ± 0.92*	5.62 ± 0.49***	4.82 ± 0.18***	4.83 ± 0.20***
C _{H₂O} (ml/min)	-0.26 ± 0.36	-0.12 ± 0.42	-0.21 ± 0.48	-0.27 ± 0.49	-0.27 ± 0.48
E _{Na} (μEq/min)	408.8 ± 43.21	682.9 ± 61.3**	636.6 ± 42.80***	570.6 ± 35.20***	573.3 ± 32.80***
R _{Na} (%)	94.1 ± 1.19	91.9 ± 1.06*	91.3 ± 1.16***	91.3 ± 1.16*	91.5 ± 1.81*
E _K (μEq/min)	53.3 ± 3.62	75.4 ± 9.68**	76.2 ± 8.30**	76.7 ± 9.84*	76.9 ± 9.81*
R _K (%)	77.1 ± 1.81	72.2 ± 2.01***	71.2 ± 1.95***	70.2 ± 1.89*	70.4 ± 1.80*

Legends are the same as in previous tables.

Table VII—Effect of denervation on the renal action of captopril (6.0 mg/kg, i. v.) in dog.

Parameters	Time	Control			
		Control	0' - 10'	10 - 20	20' - 30'
Vol (ml/min)	E	1.64 ± 0.05	2.13 ± 0.14**	1.98 ± 0.06**	1.98 ± 0.09**
	C	1.27 ± 0.13	1.73 ± 0.13**	1.70 ± 0.14**	1.68 ± 0.19**
GFR (ml/min)	E	30.4 ± 2.15	34.9 ± 2.13**	35.9 ± 3.72**	33.5 ± 2.33**
	C	26.2 ± 2.12	31.3 ± 1.89**	32.5 ± 2.51**	31.7 ± 1.88**
RPF (ml/min)	E	74.3 ± 2.64	81.3 ± 3.76**	88.8 ± 5.17**	85.6 ± 4.04**
	C	64.5 ± 2.85	71.8 ± 2.17**	75.2 ± 3.35**	77.1 ± 3.29**
Cosm (ml/min)	E	1.94 ± 0.28	2.45 ± 0.27**	2.58 ± 0.29**	2.47 ± 0.25**
	C	1.59 ± 0.29	1.94 ± 0.28**	2.10 ± 0.38**	2.02 ± 0.32**
C _{H₂O} (ml/min)	E	-0.30 ± 0.38	-0.32 ± 0.32	-0.60 ± 0.30	-0.49 ± 0.22
	C	-0.32 ± 0.25	-0.21 ± 0.25	-0.40 ± 0.33	-0.34 ± 0.18
E _{Na} (μEq/min)	E	312.6 ± 30.10	433.3 ± 43.50**	426.5 ± 25.20***	416.7 ± 24.46**
	C	236.4 ± 34.30	352.3 ± 38.70**	346.5 ± 27.20**	334.3 ± 27.92**
R _{Na} (%)	E	93.1 ± 0.86	91.1 ± 0.80	91.9 ± 0.74*	91.8 ± 0.73*
	C	95.5 ± 0.52	94.3 ± 0.52*	93.7 ± 0.57*	93.5 ± 0.55*
E _K (μEq/min)	E	30.9 ± 4.44	37.3 ± 5.01**	37.1 ± 3.93**	35.3 ± 3.05**
	C	29.8 ± 3.16	27.7 ± 2.90**	28.7 ± 3.45**	27.9 ± 3.09
R _K (%)	E	81.4 ± 2.37	78.8 ± 2.42*	79.1 ± 2.04**	78.8 ± 1.77*
	C	84.5 ± 1.73	82.1 ± 1.64*	82.3 ± 1.53*	82.5 ± 1.62*

Legends are the same as in previous table III.

Table IX은 먼저 propranolol의 腎臟機能에 어떤 영향을 미치는가를 觀察하였다. Table IX에서 보는 바와 같이 propranolol 2.0 mg/kg, i. v.에서는 腎機能에 何等의 影響을 미치지 않는다는 것을 確認할 수 있었다.

尿量을 비롯한 腎臟機能에서 有意性 變化는 전혀 觀察되지 않았다.

Table X는 propranolol 2.0 mg/kg, i. v.를 前處理한 개에서 captopril 6.0 mg/kg, i. v.를 投與한 實驗6例를 綜合處理한 것이다.

Table VIII—A representative experiment showing the effect of captopril given repeatedly on the renal function of dog.

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF (ml/min)	E _{Na} (μEq/min)	R _{Na} (%)	E _K (μEq/min)	E _K (%)
0-10	2.70	37.0	86.7	456.1	92.3	63.5	66.2
10-20	2.75	36.6	85.5	461.7	92.0	62.7	65.7
Captopril 2.0 mg/kg, i. v.							
20-30	4.00	40.0	88.2	663.2	88.9	78.0	61.0
30-40	3.90	38.5	93.8	654.8	88.7	78.0	59.5
40-50	3.50	39.8	91.6	610.0	89.7	72.8	63.4
Captopril 6.0 mg/kg, i. v.							
50-60	3.30	37.6	83.8	575.2	89.8	70.3	62.6
60-70	2.20	37.5	82.2	411.4	92.7	62.3	66.7
70-80	1.80	38.2	83.7	351.9	93.9	61.7	67.7

Data from Expt. 510. Body weight of dog was 9.0 kg. Legends are the same as in previous tables.

Table IX—Effect of propranolol on the renal function of dog.

Time Parameters	Control	0'-10'	10'-20'	20'
Vol (ml/min)	4.58 ± 0.90	4.35 ± 0.90	4.55 ± 0.78	4.58 ± 0.81
GFR (ml/min)	42.9 ± 1.81	42.4 ± 2.55	43.9 ± 2.77	44.0 ± 2.76
RPF (ml/min)	98.4 ± 3.97	98.1 ± 4.02	9.36 ± 5.15	97.6 ± 7.59
Cosm (ml/min)	4.59 ± 0.25	4.17 ± 0.29	4.71 ± 0.45	4.69 ± 0.46
C _{H₂O} (ml/min)	-0.01 ± 0.93	0.18 ± 0.84	-0.16 ± 0.83	-0.09 ± 0.82
E _{Na} (μEq/min)	516.6 ± 44.50	483.7 ± 56.50	538.6 ± 68.12	569.7 ± 65.20
R _{Na} (%)	93.6 ± 1.02	93.7 ± 1.31	93.5 ± 1.31	93.5 ± 1.23
E _K (μEq/min)	70.5 ± 5.03	68.1 ± 7.92	76.2 ± 9.39	79.4 ± 10.70
R _K (%)	72.8 ± 5.06	72.8 ± 6.01	70.4 ± 6.59	68.7 ± 7.38

Legends are the same as in previous tables.

Table X—Effect of propranolol on the renal action of captopril (6.0 mg/kg, i. v.) in dog.

Time Parameters	Control	0'-10'	10'-20'	20'-30'
Vol (ml/min)	4.58 ± 0.79	5.48 ± 1.09*	5.06 ± 0.92*	4.89 ± 0.74*
GFR (ml/min)	40.9 ± 2.05	45.6 ± 2.42*	43.7 ± 2.64*	43.9 ± 2.50*
RPF (ml/min)	95.6 ± 6.35	103.6 ± 7.84*	111.3 ± 5.10**	105.1 ± 3.91*
Cosm (ml/min)	4.70 ± 0.45	5.37 ± 0.65*	5.35 ± 0.69*	5.06 ± 0.48*
C _{H₂O} (ml/min)	-0.12 ± 0.82	0.10 ± 0.90	-0.29 ± 0.93	-0.23 ± 0.79
E _{Na} (μEq/min)	554.2 ± 33.34	672.6 ± 54.20*	638.5 ± 50.33*	652.3 ± 47.00*
R _{Na} (%)	93.3 ± 0.61	92.2 ± 0.82*	92.2 ± 0.74**	91.6 ± 0.91*
E _K (μEq/min)	77.8 ± 5.00	88.7 ± 8.10*	82.4 ± 7.80*	83.2 ± 7.60*
R _K (%)	69.4 ± 0.24	66.0 ± 0.92*	65.9 ± 0.95*	63.7 ± 1.03*

Legends are the same as in previous tables.

尿量은 4.58 ± 0.79 ml/min에서 5.48 ± 1.09 , 5.06 ± 0.92 및 4.89 ± 0.74 ml/min로 有意性的 변화가 이에 比例하였음을 觀察하였다. 다시 말하면 propranolol을 前處理하지 않는 實驗에서 나타난 captopril의 作用과 同一하였다.

尿量은 4.58 ± 0.79 ml/min에서 5.48 ± 1.09 , 5.06 ± 0.92 및 4.89 ± 0.24 ml/min로 增大되었고, GFR는 40.9 ± 2.05 ml/min 4.56 ± 2.42 ml/min

까지 RPF는 95.6 ± 6.35 ml/min에서 111.3 ± 5.10 ml/min까지 Cosm는 4.70 ± 0.45 ml/min에서 5.37 ± 0.65 ml/min E_{Na} 와 E_K 는 各各 554.2 ± 33.34 와 77.8 ± 5.00 μ Eq/min에서 672.6 ± 54.20 과 88.7 ± 8.10 μ Eq/min로 E_{Na} 와 R_K 는 各各 93.3 ± 0.61 과 $69.4 \pm 0.24\%$ 에서 91.6 ± 0.91 과 $63.7 \pm 1.03\%$ 로 變化하였다.

Captopril의 腎臟作用에 對한 Angiotensin II

Table XI—Effect of saralasin injected into carotid artery on the renal action of captopril (0.3 mg/kg) given into carotid artery in dog.

Time Parameters	Control	0'–10'	10'–20'	20'–30'	30'–40'
Vol (ml/min)	3.64 ± 0.17	$5.93 \pm 0.55^*$	$4.75 \pm 0.39^*$	$4.15 \pm 0.26^*$	$4.30 \pm 0.16^*$
GFR (ml/min)	40.2 ± 2.84	$46.1 \pm 3.63^*$	$45.6 \pm 3.25^*$	$45.0 \pm 3.49^*$	$43.6 \pm 3.45^*$
RPF (ml/min)	90.6 ± 5.83	$95.5 \pm 6.78^*$	$95.9 \pm 7.31^*$	94.6 ± 7.70	$98.3 \pm 7.85^*$
Cosm (ml/min)	4.08 ± 0.20	$6.07 \pm 0.56^*$	$5.17 \pm 0.68^*$	$4.67 \pm 0.30^*$	$4.80 \pm 0.26^*$
C_{H_2O} (ml/min)	-0.65 ± 42.69	$704.3 \pm 75.85^{**}$	$619.7 \pm 58.41^{**}$	$531.6 \pm 57.66^{**}$	$555.2 \pm 47.68^{**}$
E_{Na} (μ Eq/min)	432.5 ± 42.69	$704.3 \pm 75.85^{**}$	$619.7 \pm 58.41^{**}$	$531.6 \pm 57.66^{**}$	$555.2 \pm 47.68^{**}$
R_{Na} (%)	92.2 ± 0.58	$89.1 \pm 0.95^{**}$	$89.1 \pm 1.30^{**}$	$90.8 \pm 1.13^*$	$90.5 \pm 0.67^*$
E_K (μ Eq/min)	49.8 ± 3.51	$64.5 \pm 7.93^*$	$57.8 \pm 5.82^*$	$54.3 \pm 3.82^*$	$56.4 \pm 2.74^*$
R_K (%)	72.6 ± 1.49	$69.2 \pm 1.34^{***}$	$69.0 \pm 1.57^{1/3 1/3}$	$71.9 \pm 1.40^*$	$71.3 \pm 1.18^*$

Legends are the same as in previous tables.

Table XII—Effect of angiotensin II inhibitor infused in a renal artery on the renal action of captopril (6.0 mg/kg, i.v.) in dog.

Time Parameters	Control	0'–10'	10'–20'	20'–30'
Vol (ml/min)	E 2.00 ± 0.19 C 1.85 ± 0.24	$2.90 \pm 0.29^{***}$ $2.40 \pm 0.29^{***}$	$2.59 \pm 0.24^{***}$ $2.40 \pm 0.29^{***}$	$2.74 \pm 0.27^{***}$ $2.42 \pm 0.21^{***}$
GFR (ml/min)	E 32.0 ± 1.77 C 30.5 ± 0.72	$38.5 \pm 0.30^*$ $36.0 \pm 0.46^{**}$	$38.2 \pm 0.46^{**}$ $38.0 \pm 0.52^{**}$	$38.4 \pm 0.38^{***}$ $37.0 \pm 0.48^{**}$
RPE (ml/min)	E 68.7 ± 4.08 C 63.3 ± 1.57	$86.1 \pm 0.22^{**}$ $79.3 \pm 1.18^{***}$	$78.5 \pm 3.76^{**}$ $78.5 \pm 2.41^{***}$	$82.3 \pm 1.99^{***}$ $78.9 \pm 1.80^{***}$
Cosm (ml/min)	E 2.60 ± 0.10 C 2.43 ± 0.18	$3.83 \pm 0.22^{***}$ $3.33 \pm 0.32^{***}$	$3.44 \pm 0.16^{***}$ $3.26 \pm 0.22^{***}$	$3.64 \pm 0.19^{***}$ $3.30 \pm 0.27^{***}$
C_{H_2O} (ml/min)	E -0.60 ± 0.09 C -0.58 ± 0.06	-0.93 ± 0.17 -0.93 ± 0.13	-0.86 ± 0.17 -0.86 ± 0.17	-90 ± 0.16 -0.88 ± 0.15
E_{Na} (μ Eq/min)	E 208.5 ± 4.35 C 197.0 ± 12.34	$315.8 \pm 2.143^{***}$ $268.7 \pm 16.28^{***}$	$311.6 \pm 3.49^{***}$ $272.5 \pm 14.77^{***}$	$313.7 \pm 2.96^{***}$ $270.6 \pm 15.80^{***}$
R_{Na} (%)	E 95.6 ± 0.18 C 95.7 ± 0.34	$94.6 \pm 0.02^{***}$ $94.9 \pm 0.31^{***}$	$94.5 \pm 0.11^*$ $94.8 \pm 0.02^*$	$94.5 \pm 0.70^*$ $94.8 \pm 0.16^*$
E_K (μ Eq/min)	E 43.4 ± 4.44 C 36.2 ± 2.79	$59.0 \pm 2.34^{**}$ $48.0 \pm 1.73^{**}$	$55.4 \pm 5.26^{**}$ $50.0 \pm 3.08^{**}$	$57.2 \pm 3.80^{**}$ $49.2 \pm 2.41^{**}$
R_K (%)	E 73.2 ± 1.31 C 76.0 ± 1.31	$70.1 \pm 1.49^{***}$ $74.4 \pm 1.22^{***}$	$70.3 \pm 2.60^{***}$ $73.7 \pm 1.51^{***}$	$70.5 \pm 1.78^{***}$ $74.2 \pm 1.36^{***}$

Mean \pm S.D from 6 experiments. Angiotensin inhibitor was [Sar¹, Thr⁸]angiotensin II acetate (A9900). Legends are the same as in previous tables.

차단제의 影響—Captopril의 利尿作用이 angiotensin의 receptor와 關聯與否를 檢討하기 위하여 receptor에서 angiotensin II의 作用을 遮斷하는 angiotensin II 차단제를 前處理한 狀態에서 captopril의 作用을 觀察하였다.

Table XI는 angiotensin II 遮斷劑인 saralasin ([Sar¹, Val¹⁵, Ala⁸]-angiotensin II acetate)¹⁹⁻²¹) 100 μg/kg를 頸動脈內 投與한 後, captopril 0.3 mg/kg을 같은 頸動脈內 投與한 實驗 6例를 綜合한 것이다.

Saralasin은 captopril의 腎臟作用에 何等의 影響을 미치지 못하였다.

尿量を 보면 對照值 다시말하면 saralasin 後, 3.64±0.17 ml/min인데 比하여 captopril 投與로 5.93±0.55, 4.75±0.39 및 4.15±0.26과 4.30±0.16 ml/min로 增大되었고 統計的 有意性도 나타났다. 이 尿量の 增大에 比例하여 腎기능의 變化가 增大되었다. 이는 saralasin을 處理하지 않은 captopril 實驗에서와 同一한 腎臟機能 變化였다.

Table XII는 angiotensin II 遮斷劑 中에서 saralasin에 比하여 作用持續 시간이 길고 potency가 큰 [Sar¹, Thr⁸]-angiotensin II acetate(A-9900)²²)을 한쪽 腎動脈內 一定量을 注入하고 captopril을 6.0 mg/kg을 靜脈內에 投與하여 나타나는 腎臟기능의 變化를 遮斷劑를 投與하지 않은 腎臟기능의 變화와 比較 觀察하였다.

이 實驗에서도 靜脈內의 captopril은 兩側腎臟에 다같이 利尿作用을 나타내었다. 다시 말하면 強力하고 持續的인 angiotensin II 遮斷劑도 captopril의 腎臟作用에 別다른 影響을 미치지 못하였다.

考 察

Angiotensin converting enzyme(ACE) 作用을 抑制하는 captopril을 개의 靜脈內 投與하였을 때 利尿作用과 더불어 糸毬體濾過率(GFR)과 腎血流量(RPF)이 增加하였고 滲透質의 除去率(Cosm)은 增加하였으나 自由水除去率(C_{H_2O})은 變化가 없었고 尿中 Na⁺과 K⁺의 排泄量(E_{Na} , E_K)의 增加와 이것들의 腎細尿管에서의 再吸收率(R_{Na} , R_K)의 減少를 나타내었다.

Captopril을 한쪽 腎動脈에 投與하였을 때는 投

與腎에서는 別變化를 나타내지 않았으나 오히려 對照腎에서 尿量增加와 靜脈投與時와 같은 腎機能의 充進을 나타내었다.

Captopril을 頸動脈內 投與時 靜脈內에서는 전혀 作用을 나타내지 않는 極히 적은 量에서 尿量增加現象을 나타내었다.

Captopril의 利尿作用은 腎動脈의 神經除去나 propranolol 및 angiotensin II 遮斷劑에 依하여 전혀 影響을 받지않았다.

以上の 結果로 보아 captopril은 개에서 利尿作用을 나타낸다. 이 利尿作用은 ACE을 通하지 않은 內因性 物質에 依하여 vas efferense의 수축에 따른 腎血流力學的인 變化와 腎細尿管 特히 遠位細尿管에서의 電解質 再吸收抑制에 依하는 것으로 思料된다. 다시 말하면 captopril의 利尿作用이 腎血流力學的인 것과 腎細尿管의인 것의 兩作用에 依하는 것으로 생각된다. 一般的으로 利尿作用의 腎血流力學的인 改繕에서만 依하는 경우 RPF와 GFR의 增加와 더불어 E_{Na} 와 E_K 가 增加하되 R_{Na} 와 R_K 의 不變이 수반된다. 그러나 本 實驗에서 R_{Na} 와 R_K 의 減少와 더불어 利尿作用이 나타났기 때문에 腎細尿管의인 것도 같이 일어나는 것으로 생각한다.

本 實驗에서 GFR과 RPF의 改繕에 있어서 그 작용점은 vas efferense이며 그 作用은 收縮하는 것으로 생각된다. 그 理由는 vas efferense의 擴張은 GFR이나 RPF가 다같이 增加하나 濾過分率(Filtration fraction=FF=GFR/RPF×100)은 不變한다. 이의 收縮은 FF는 不變하나 GFR과 RPF가 다같이 減少하게 된다. 이와는 달리 vas efferense의 擴張은 RPF의 뚜렷한 증거가 나타나며 이에 따라 GFR은 減少하거나 不變하게 된다. 따라서 FF는 현저히 감소하고 반대로 이의 收縮은 RPF의 減少와 GFR의 증가로 FF의 뚜렷한 증가에 나타난다.²³) 本 實驗結果는 RPF의 減少는 나타나지 않았으나 GFR의 뚜렷한 증가와 FF의 有意性인 增加(Table I, II)가 나타났기 때문에 vas efference의 收縮의 結果로 思料된다.

反對로 FF가 減少가 나타나고 그 原因이 vas efferense의 擴張에 基因되는 境遇 post glomerular capillary內的 oncotic pressure가 낮아지게 된다.²⁴⁻²⁶) 즉 Starling factor 등에 影響을 미친다.²⁶) 그 結果 細尿管 細胞間隙과 間質間에 있는 液

體의 血管內 移動이 減少하기 때문에 細尿管에서의 Na^+ 와 水分의 再吸收가 抑制되어 鹽類排泄促進과 利尿作用을 나타낸다고 推測할 수도 있다. 이러한 Na^+ 再吸收의 減少와 關聯된 利尿作用과 鹽類排泄促進作用은 다른 血管擴張劑를 腎臟內 投與하였을 때도 나타나는 것으로 보고되어 있다.²⁷⁻²⁹⁾

그러나 本 實驗結果는 FF의 增加와 GFR의 뚜렷한 增加는 oncotic pressure의 下降에 依한 Starling factors의 影響으로 看做할 수 없다.

또한 captopril의 腎細尿管에서의 作用點은 遠位 細尿管으로 보는 것이 妥當하다. Snki 等³⁰⁾은 理論에 따라 Cosm의 顯著的 增加와 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 不變과 더불어 K/Na比의 減少(未發表)를 그 根據로 하고 있다. Cosm나 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 가 同時에 增大되는 것은 近位 細尿管에서 再吸收抑制가 일어날 때이고,²³⁾ Cosm가 增加하나 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 가 감소되는 경우는 Henle's loop와 遠位細尿管이라고 생각되나 前者의 境遇 對向流 增幅系의 效率惡化로 乳頭部에서 形成된 濃度勾配가 減少하기 때문에³¹⁾ Cosm는 增加하나 $\text{T}^{\text{C}}_{\text{H}_2\text{C}}$ (negative free water clearance)의 減少와 함께 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 도 減少³⁰⁾하게 되나 K/Na比는 不變이다. 그러나 本 實驗에서는 Cosm가 增加하였고 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 有意性인 變化가 없으나 K/Na가 減少의 傾向이 있기 때문이다. 그러나 아주 正確한 作用點의 確認은 微細穿刺 實驗法을 利用하여 檢討되어야 할 것이다.

이런 作用들이 腎臟에서의 直接的인 것이 아니라 는 것은 첫째 한쪽 腎動脈內에 captopril을 注入하였을 때 注入腎(實驗腎)은 아무런 影響이 없고 오히려 對照腎에서 captopril을 靜脈內 投與했을 때와 같은 腎機能變化를 수반한 利尿作用이 뚜렷하게 나타났기 때문이다(Table III, IV). 둘째 靜脈內에 投與時 전혀 腎臟作用을 나타내지 않는 아주 적은 量을 頸動脈內 投與時 뚜렷한 利尿作用과 더불어 靜脈內에 有效量을 投與하였을 때와 同一한 腎機能變化를 나타낸 것이다(Table V, VI).

또한 이런 間接作用이 內因性 物質을 통한 것이라는 것은 첫째 GFR과 RPF의 增加와 E_{Na} 의 增大를 수반하는 利尿作用을 일으키는 상태 즉, 神經을 除去한 腎臟^{32,33)}에서도 正常腎과 똑같은 利尿作用으로 腎機能變化를 나타내었고(Table VII), captopril을 같은 動物에서 連續적으로 投與하였을 때

次投與時, 一次投與量에 比하여 增量하였는데도 利尿作用이 나타나지 않는다(Table VIII)는 것, 다시 말하면 이와 같이 tachyphylaxis와 같은 現象이 나타난다는 것은 captopril의 腎臟作用이 內因性 物質에 依한 間接作用의 可能性을 더욱 확실하게 하며 直接作用의 可能性을 排除하는 것이라고 생각된다. 또한 Captopril의 血壓降下作用은 ACE의 抑制에 依한다. 따라서 腎臟에서 captopril의 利尿作用이 ACE의 抑制에 基因¹⁻⁶⁾된 것으로 思料되었으나 本 實驗의 結果는 ACE의 抑制에 依하는 것이 아닌 다른 內因性 物質의 유리 促進에 연유되는 것으로 생각되는 理由의 첫째는 renin의 유리를 抑制하여 angiotensinogen으로부터 angiotensin I으로의 變換의 抑制狀態, 卽 propranolol을 前處理한 實驗에서 captopril은 正常動物에서와 같이 利尿作用과 腎臟機能變化를 나타내었다(Table X).

Propranolol은 交感神經의 β 收容體遮斷劑이다. 따라서 β -收容體를 通하여 일어나는 renin의 유리를 遮斷한다.^{17,18)} Renin의 分泌抑制로 angiotensin I의 生成防害는 captopril의 作用點이 없어지게 된다. 다시 설명하면 angiotensinogen은 renin의 作用下에 angiotensin I이 되고 이 angiotensin I은 ACE의 影響하에 angiotensin II로 變한다. 따라서 renin의 억제로 angiotensin I의 生成遮斷은 自然的으로 angiotensin II의 생성이 遮斷된다. 이런 狀態에서의 captopril의 利尿作用의 發現은 angiotensin II의 生成與否와 아무런 關聯性이 없음을 뜻한다. 이는 곧 renin-angiotensin-aldosteron系의 作動과 無關하다는 것을 뜻한다. 둘째 angiotensin II 受容體 遮斷劑인 saralasin¹⁹⁻²¹⁾이나 A-9900²²⁾의 前處理實驗에서도 captopril은 正常犬에서와 같이 利尿作用이 나타났기 때문이다(Table XI, XII).

Saralasin은 그 持續時間이 極히 짧기 때문에 captopril의 作用을 遮斷하지 못할 可能性도 있다. 그러나 持續時間도 길고 potency도 큰 A-9900 처 리신장에서도 captopril의 利尿作用이 正常腎臟에서와 똑같이 나타났다는 사실(Table XII)이 captopril의 利尿作用이 ACE와 無關함을 뜻한다고 생각된다. 그러나 captopril에 의한 利尿作用이 腎血流力學的인 改善과 腎細尿管, 特히 遠位部에서의 電解質再吸收抑制에 依한다고 思料될 때 an-

giotensin II의 生成抑制과의 關聯性을 연상시킬 수도 있다.

다시 설명하면 angiotensin II의 생성억제에 따른 腎血管의 擴張에 의한 RPF의 增加와 더불어 GFR의 增加를 이룩할 수 있고 angiotensin II의 合成抑制로 副腎皮質에서의 aldosteron의 分泌減少로 인한 遠位細尿管에서의 Na-K 交換 pump의 抑制로 E_{Na} 의 增加와 K/Na比의 減少를 假想할 수도 있다. 그러나 本 實驗에서 肯定하지 못하는 理由는 앞에서도 指摘한 바와 같이 propranolol와 angiotensin II 차단제에 의하여 captopril의 利尿作用이 전혀 영향을 받지 않았다는 것이다. 또한 靜脈內에서 전혀 作用을 나타내지 않는 極히 적은 量을 頸動脈內 投與時 靜脈內의 captopril의 同一한 機轉에 의한 有意性인 利尿作用을 나타냈다는 것이다.

그렇다면 內因性 物質이란 어떤것일까? 中樞를 통한 利尿作用은 腎臟神經의 緊張度の 減少에서도 本 實驗의 結果와 같이 GFR 및 RPF와 E_{Na} 의 增加에 따른 利尿作用이 나타날 수 있다. 그러나 그런 可能性은 denervation 實驗에서 排除되었으므로 natriuretic factor를 想定할 수 있다.

Natriuresis를 일으키는 體液性 因子에 對하여서는 中樞와 心房에서 유래하는 natriuresis factor를 들 수 있는데 前者의 境遇는 第3腦室의 anteroventral region에서 유래되고 心臟의 Na-K-ATPase를 억제한다고 하며³⁴⁻³⁶ 또 개구리 피부, 두꺼비 방광에 단락전류(S.C.C)와 電位差(P.D)를 抑制한다고 보고^{37,38}되었으나 아직 그 本體는 밝혀지지 않았다. 또한 后者 卽, 心房에서 유래하는 因子는 흰쥐의 atrial myocardial extract가 強力한 利尿 및 natriuresis를 일으킨다는 報告³⁹이래 atrial natriuretic factor(ANF)가 分離되고 21~49개의 amino acid로 된 구조가 밝혀짐에 따라 人工的으로 合成이 이루어져 그 生理的 役割도 밝혀지는 중이다.⁴⁰⁻⁴² 그러나 이런 中樞的인 natriuretic factor가 本 實驗에서 推測되는 內因性 物質과 一致된다고는 볼 수 없다. 왜냐하면 natriuretic factor의 유리에 의한 利尿作用은 GFR과 RPF의 增大가 수반되지 않기 때문이다. 內因性 物質으로써 利尿作用을 나타낼 수 있는 것은 많은 大部分이 腎血流力學的 變化에 依하는 境遇이고

chicken에서의 oxytosin은 腎血流力學的 變化와 E_{Na} 및 E_K 의 增大에 依한 利尿作用이 報告⁴³되었으나 이 oxytocin도 개에서는 腎血流力學的 改繕이 優先한다.^{44,45} 따라서 內因性 物質의 具體的인 究明은 많은 研究를 必要로 한다.

結 論

Angiotensin converting enzyme(ACE) 作用을 抑制하는 captopril을 개의 靜脈內 投與하였을 때 利尿作用과 더불어 糸毬體濾過率(GFR)과 腎血流量(RPF)이 增加하였고 滲透質除去率(Cosm)은 增大되었으나 自由水除去率(C_{H_2O})는 變化가 없었고 尿中 Na^+ 와 K^+ 의 排泄量(E_{Na} , E_K)의 增加와 이것들의 신세노관에서의 再吸收率(R_{Na} , R_K)의 減少를 나타내었다.

Captopril을 頸動脈內 投與時, 靜脈內에서는 尿中 Na^+ 와 K^+ 의 排泄量(E_{Na} , E_K)의 增加와 이것들의 腎細尿管에서의 再吸收率(R_{Na} , R_K)의 減少를 나타내었다.

Captopril의 利尿作用은 腎動脈의 神經除去나 propranolol 및 angiotensin 遮斷劑에 依하여 전혀 影響을 받지 않았다.

以上の 結果로 보아 captopril은 개에서 利尿作用을 나타낸다. 이 利尿作用은 內因性 物質에 依하여 vas efferense의 收縮에 따른 腎血流力學的인 變化와 腎細尿管, 特히 遠位細尿管에서의 電解質의 再吸收 抑制에 依하는 것으로 思料된다.

文 獻

- 1) Laffan, R.J., Goldberg, M.E., High, J.P., Sohaeffer, T.R., Wauch, M.H. and Rubin, B.: Antihypertensive activity in rats of SQ 14.225, an orally active inhibitor of angiotensin I-converting enzyme. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **204**, 281 (1978).
- 2) Rubin, B., Laffan, R.J., Kotler, D.G., Okeefe, E.H., Demaio, D.A. and Goldberg, M.E.: SQ 14.225 (D-3-mercapto-2-methyl propanoyl-L-proline), a novel orally active inhibitory of angiotensin I-converting enzyme. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **204**, 271 (1978).
- 3) Ondetti, M.A., Rubin, B. and Cushman, D.W.:

- Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: a new class of orally active antihypertensive agents. *Science* (Washington), **196**, 441 (1977).
- 4) Case, D.B., Atlas, S.A., Laragh, J.H., Sealey, J.E., Sullivan, P.A. and Mokinsky, D.N.: Clinical experience with blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system by an oral converting-enzyme inhibitor (SQ 14.255, captopril) in hypertensive patients. *Progress in Cardiovascular Diseases*, **11**, 195 (1978).
 - 5) Ferguson, R.K., Vlasses, D.H., Koplin, J.R., Shirinia, A., Burke, J.F. and Alexander, J.C.: Captopril in severe treatment-resistant hypertension. *American Heart Journal*, **99**, 579 (1980).
 - 6) Dzau, V.J., Calucci, W.S., Williams, G.H., Curfman, G., Meggs, L. and Hollenberg, N.K.: Sustained effectiveness of converting-enzyme inhibition in patients with severe congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.*, **302**, 1373 (1980).
 - 7) Gilman, A.G., Goodman, L.S., Rall, T.W. and Murad, F.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 7th edited Macmillan Publishing Co., New York, (1985), p. 650.
 - 8) Symposium (Various authors): Regional hemodynamics following captopril therapy. *Am. J. Med.*, **76**, 1 (1984a).
 - 9) Romankiewicz, J.A., Brogden, R.N., Heel, R.C., Speight, T.M. and Avery, G.S.: Captopril: an update review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in congestive heart failure. *Drugs*, **25**, 6 (1983).
 - 10) Schwartz, A.B. and Chatterjee, K.: Vasodilator therapy in chronic congestive heart failure, *Drugs*, **26**, 148 (1983).
 - 11) Heel, R.C., Brogden, R.N. Speight, T.M. and Avery, G.S.: Captopril: A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs*, **20**, 409 (1980).
 - 12) Barnhart, E.R.: *Physician's Desk Reference* 41, edited. (1987), p. 1940.
 - 13) Elsa, B.R., Romulo, E.C., Enrifue, D.M., Robert, A.M. and Carl, W.G.: Effects of acute unilateral renal denervation in the rat. *J. Clin. Invest*, **56**, 208 (1975).
 - 14) Phillips, R.A.: In *Quantitative clinical chemistry*. Vol. 2, Methods edited by J.P. Peters and D.D. Van slyke. Baltimore. Williams & Wilkins, 1944.
 - 15) Smith, H.W., Finkelstein, N., Aliminosa, L., Crawford, B. and Graber, M.: The renal clearance of substituted tituted hippuric acid derivatives and other aromatic acid in dog and man. *J. Clin. Invest*, **24**, 388 (1945).
 - 16) Snedecor, G.W. and Cochran, W.G.: *Statistical Methods*. Iowa State Univ. Press, 7th edited, 1980.
 - 17) Gilman, A.G., Goodman, L.S., Rall, T.W. and Murad, F.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 7th edited Macmillan. Publishing Co., New York. (1985), p. 195.
 - 18) Buhler, F.R., Laragh, J.H., Baer, L., Vaughn, D.E. and Brunner, H.R.: Propranolol inhibition of renin secretion. *N. Engl. J. Med.*, **287**, 1209 (1972).
 - 19) Pals, D.T., Masucci, F.D., Denning, G.S., Jr., Sipos, F. and Fessler, D.C.: Role of the pressor action of angiotensin II in experimental hypertension. *Cir. Res.*, **29**, 673 (1971).
 - 20) Bumpus, F.M.: Mechanisms and sites of action of newer angiotensin agonists and antagonists in terms of activity and receptor. *Fed. Proc.*, **36**, 2128 (1977).
 - 21) Laragh, J.H.: Conceptual diagnostic and therapeutic dimensions of renin system profiling of hypertensive disorders and of congenitive heart failure: four new research frontiers. In: *Hypertension and the angiotensin system: Therapeutic Approaches*. (Doyle, A.E. and Bearn, A.G. eds) Raven press, New York, (1984), p. 47-72.
 - 22) Munoz-Ramirez, H.: Potent, long-acting antagonist of angiotensin II. *Res. Comm. Chem. Path. Pharmacol.*, **13**, 649 (1976) cited from Sigma catalog of biochemicals organic compounds for research, p. 285 (1989).
 - 23) Suh, B.C.: Action of serotonin on the renal function in the dog. *Korean J. Pharmacol.*, **2**, 13 (1966).
 - 24) Bocrlpaep, E.L.: Permeability changes of the proximal tubule of necturus kidney during extracellular volume expansion. *Am. J. Physiol.*, **222**, 517 (1971).
 - 25) Falchuk, K.H., Brenner, B.M., Takodoro, M. and Barliner, R.W.: Oncotic and hydrostatic pressure in peritubular capillaries and fluid reabsorption by the proximal tubules. *Am. J. Physiol.*, **220**, 1427 (1971).
 - 26) Windhager, E.E. and Giebisch, G.: Proximal sidum and fluid transport. *Kidney Int.*, **9**, 121 (1976).

- 27) Early, L.E. 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).
- 28) 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).
- 29) Stein, J.H., Congbalay, R.L. 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).
- 30) Suki, W., Rector, F.C., Jr and Seldin, D.W.: The site for action of furosemide and other sulfonamide diuretics in the dog. *J. Clin. Invest.*, **144**, 1458 (1965).
- 31) Pitts, R.F.: Physiology of the kidney and body fluid 3rd edited Year Book Medical Publisher, Chicago, 1974.
- 32) Blake, W.D. and Jurf, A.N.: Renal sodium reabsorption after acute renal denervation in rabbit. *J. Physiol. (Lond)*, **196**, 65 (1968).
- 33) Binjour, J.P., Churchil, P.C. and Malvin, R.L.: Change of tubular reabsorption of sodium and water after renal denervation in the dog. *J. Physiol. (Lond)*, **204**, 571 (1969).
- 34) Weber, H., Bourgoignie, J.J. and Bricker, N.S.: The effect of the natriuretic fraction from human serum on proximal tubular sodium reabsorption in rat. *Am. J. Physiol.*, **226**, 419 (1974).
- 35) Buckalew, V.N. and Guber, K.A.: Natriuretic hormone. *Ann. Rev. Physiol.*, **46**, 343 (1984).
- 36) Buckalew, V.M. and Nelson, D.B.: Natriuretic and sodium transport activity in plasma of volume-expanded dogs. *Kidney Int.*, **8**, 12 (1974).
- 37) Favre, H., Hwang, K.H., Schmidt, R.W., Bricker, N.S. and Bourgoignie, J.J.: An inhibitor of sodium transport in the urine of dogs with normal renal function. *J. Clin. Invest.*, **56**, 1302 (1975).
- 38) Gonick, H.C., Kramer, H.J., Paul, W. and Ester, L.: Circulating inhibitor of sodium-potassium-activated adenosine triphosphatase after expansion of extracellular fluid volume in rats. *Clin. Sci. Mol. Med.*, **53**, 329 (1977).
- 39) De Blod, A.J., Borenstein, H.S., Veress, A.T. and Sonnenberg, H.: A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.*, **28**, 89 (1981).
- 40) Palluk, R., Gaida, W. and Hoefka, W.: Atrial natriuretic factor. *Life Sci.*, **336**, 1415 (1985).
- 41) Needleman, P., Adams, S.P., Cole, B.R., Currie, M.G., Geller, D.M., Michener, M.L., Saper, C.B., Schwartz, D and Standaert, D.G.: Atriopeptins as cardiac hormones. *Hypertension*, **7**, 469 (1985).
- 42) Brenner, B.M. and Laragn, J.H.: Biologically active arterial peptides. Raven Press, 1987.
- 43) 高錫太: 닭의 腎臟機能에 미치는 影響, 藥劑學會誌, **1**, 34 (1971).
- 44) Heidenreich, O., Kook, Y., Ling, V. and Menzal, H.: Der Einfluss von Oxtocin auf die Nieren durchblutung and die Grosse des Glomerulusfiltrates bei normalen und total hypophysektomierten Hunden. *Arch. exp. Path. Pharmac.*, **239**, 328 (1960).
- 46) Ibid: Die diuretische wirkung von Oxytocin bei total hypophysektomerten Hunden Während verschiedener Diureseform. *Arch. exp. Path. Pharmac.*, **239**, 336 (1960).