

Verapamil이 개의 신장기능에 미치는 영향

고석태 · 허영근

조선대학교 약학대학

(Received February 10, 1991)

Effect of Verapamil on Renal Function in Dog

Suk-Tai Ko and Young-Keun Hur

College of Pharmacy, Chosun University, Kwang-Ju 501-759, Korea

Abstract—Verapamil, Ca^{2+} -channel blocker, when given into vein or into carotid artery, produced the decrease of urine flow accompanied with the decreased amounts of Na^+ and K^+ excreted in urine (E_{Na} , E_K) and with the decreased clearances of free water (C_{H_2O}) and osmolar substance (C_{osm}), and then increased reabsorption of Na^+ and K^+ in renal tubules (R_{Na} , R_N), glomerular filtration rate (GFR) and renal plasma flow (RPF) were inhibited when verapamil was given into carotid artery, but were only tendency of reduction when given intravenously. Verapamil, when infused into a renal artery, exhibited diuresis accompanied with the increased GER, RPF, E_{Na} and E_K , with the decreased filtration fraction (FF) in only infused kidney. At the same time, C_{H_2O} was not changed, R_{Na} and R_K were reduced. Antidiuretic action by verapamil administered into vein or into carotid artery in normal kidney was reversed to diuretic action in denervated kidney. At this time, parameters of renal function exhibited the opposite phenomena compared to that elicited by verapamil in normal kidney, whereas renal denervation did not influence the action of verapamil infused into a renal artery. Above results suggest that verapamil produce both antidiuresis through nervous system centrally, not endogenous substances and diuresis by direct action in the kidney. Diuretic action are caused by hemodynamic improvement through dilatation of vas efferense and by greatly inhibited reabsorption of electrolytes in distal tubules.

Keywords □ Verapamil, diuretic and antidiuretic action, administration into vein, renal artery and carotid artery, dog

Ca^{2+} -channel 차단제로 알려진 verapamil^{1,2)}은 다른 Ca^{2+} -channel 차단제, nifedipine, methoxyverapamil, diltiazem 및 felodipine과 같이 심혈관계작용에 대한 연구와 더불어 신장에 미치는 영향에 대한 연구보고도 있었다. 즉 Ca^{2+} -channel 차단제는 신혈류량^{1,3,4)} 또는 신장배설기능⁴⁻⁸⁾ 및 신장에서의 renin 분비율에 미치는 영향^{6,9-11)} 등을 들 수 있다. verapamil¹⁾은 nifedipine¹⁾이나 diltiazem³⁾처럼 일정압으로 관류시킨 적출개신장에서 혈류를 증가시키미 보고되어 있고, verapamil은 개에서 일시적인 뇨량감소 후에 이뇨작용과 뇨중 전해질 배설량을 증가시키며,²⁾ 나아가 적출관류신장이나 腎皮質組織切片 같은 生體外標本에서

renin 분비를 촉진시킨다는 보고^{12,13)}도 있다. 또한 verapamil은 적출관류한 흰쥐신장에서 ouabain에 의한 혈관수축을 차단한다.¹⁴⁾ 반면에 verapamil은 토끼의 정맥내에 주입 때 신혈류량 감소와 더불어 뇨량감소 현상이 나타나는가 하면 측뇌실내에 투여시 이뇨 및 Na^+ 배설량의 증가를 나타낸다는 보고도 있다.¹⁵⁾

이와 같이 Ca^{2+} -channel 차단제 특히 verapamil은 동물의 종이나 실험조건에 따라 신장기능에 미치는 영향이 상이함을 알 수 있었다.

따라서 verapamil이 신장에 미치는 영향을 확실히 하고 그 기전을 규명하고자 개를 이용하여 본 실험을 시행하였다.

실험재료 및 방법

사용약물—Verapamil HCl(Sigma), creatinine anhydrous(Sigma), *p*-aminohippuric acid(PAH, Sigma), pentobarbital sodium(Entobar®, 한림 제약) 등을 구입하여 사용하였으며, pentobarbital sodium은 Entobar® 주사제를 그대로 사용하였으나 다른 약물은 사용직전에 생리식염액에 용해시켜 사용하였다.

사용기기—Spectrophotometer(Coleman Co., USA), flame photometer(Beckman Co., USA), osmometer(Precision Co., USA), peristaltic pump(Tokyo Rikakikai Co., Japan), infusion pump(Harvard Co., USA), physiography(Grass Co., USA), 遠心分離器(Kokusan Ensinki Co., Japan) 등을 사용하였다.

실험동물—실험동물은 체중 9.0~16.0 kg의 雌雄雜犬을 사용하였다.

실험방법—실험동물은 실험전날은 단식시켰으나 물은 자유로이 취하도록 하였다. 마취는 pentobarbital sodium을 3.5 mg/kg, i.v.로 투여하였으며 필요에 따라 추가투여하였다. 마취된 개는 동물고정대에 背位로 고정된 후 호흡을 용이하게 하기 위하여 endotracheal tube를 기도내에 삽입고정하였으며 정맥내 주입액의 주입은 peristaltic pump를, 약물은 주사기를 사용하여 상지정맥을 통하여 주사하였다. 集尿는 마취된 개를 정중절개하여 개복하고 양측수요관에 삽입고정한 polyethylene관을 통하여 실시하였다.

한쪽 신동맥내의 약물투여는 양측수요관에 polyethylene관을 삽입고정하여 양측을 따로따로 集尿되도록 한 후 개를 側臥位로 재고정하고 좌측절개하여 좌측신동맥을 노출시켜 鉤狀으로 구부린 22 gauge 주사침을 polyethylene관으로 Havard 주입 pump와 연결한 다음 신동맥내에 천자하여 18 ml/hr의 속도로 생리식염액을 계속 주입하여 주사침이 막히지 않도록 하였다가 약액과 교환하여 주입하거나 주사기를 이용하여 bolus로 주사하였다.

경동맥내에 약물을 투여할 때는 頸部를 절개하여 경동맥(carotid artery)을 노출시킨 후 필요한 양의 약물을 0.9% saline 0.3 ml에 용해시켜 27 gauge 주사기로 주사한 후 가볍게 잠깐 눌러 출혈을 방지하는 방법으로 약물을 투여하거나 한쪽 신동맥내 약물을 투여하는 방법, 즉 Harvard 주입 pump와 연결한 鉤狀의 주사침을 경동맥에 천자하여 12.0 ml/hr의 속도

로 생리식염액을 주입하다가 약액과 교환하여 투여하였다.

한쪽 腎動脈除去는 Elsa 등의 방법¹⁶⁾에 따라 좌측 피부를 절개하여 좌측신장을 노출시킨 후, 신 pedicle 주위의 조직을 분리한 다음 육안으로 확인할 수 있는 신경을 전부 절개하고 얇은 막(aventitia)을 완전히 벗긴 신동맥주위를 무수알콜의 10% phenol 용액을 흠뻑 적신 탈지면으로 약 20분간 피복하므로써 신장 신경을 제거하였다. 10% phenol 용액으로 피복이 끝난 다음에는 생리식염액으로 신장 pedicle 주위를 여러번 세척하였다.

Clearance 물질인 creatinine과 PAH는 일정한 혈중농도에 일시에 도달하도록 초최량(creatinine : 500 mg/kg, PAH : 6 mg/kg)을 투여한 후 곧이어 뇨중에 배설되는 양만큼 주입액에 첨가하여 혈중농도가 일정하게 유지하도록 하였다. 매 clearance 시험중간에 股動脈에 heparin-saline을 채운 polyethylene관을 삽입 고정하고 채혈하고, 곧 원심분리하여 분리한 혈장을 냉장고에 보관하였다가 뇨와 함께 분석에 사용하였다.

사구체여과율과 신혈류량은 creatinine과 PAH의 clearance으로써 측정하였다. 혈압변동은 股動脈(카뉴라)에 pressure transducer를 연결하여 Grass physiograph상에 기록하여 계속하였다.

Clearance 물질의 분석—Creatinine은 Phillips의 방법,¹⁷⁾ *p*-aminohippuric acid(PAH)는 Smith 등의 방법¹⁸⁾에 준하였고, Na⁺과 K⁺은 flame photometer, osmolarity는 osmometer로 측정하였다.

통계적 유의성 검토는 대조치로부터의 변동은 Student's *t* test¹⁹⁾로 하였다.

실험결과

Verapamil이 腎臟에 미치는 영향—세포 외로부터 calcium 流入을 억제하여 세포질내의 calcium ion 농도([Ca²⁺])을 감소시키는 calcium channel 차단제 중 하나인 verapamil의 신장기능에 대한 영향을 개를 이용하여 관찰하였다.

정맥내 verapamil의 작용—생리식염액을 정맥내 10.0 ml/min의 속도로 100분간 주입하여 뇨량의 배설량을 증가시킨 후 creatinine과 PAH(*p*-aminohippuric acid)를 첨가한 생리식염액을 교환 주입하면서

Table I—Effect of verapamil (1.5 µg/kg/min, i.v.) on the renal function of dog.

Parameters	Control	0'-10'	10'-20'	20'-30'
Vol (ml/min)	4.00 ± 0.94	4.05 ± 0.91	4.17 ± 0.79	4.10 ± 0.83
GFR (ml/min)	51.8 ± 2.30	52.6 ± 2.65	53.8 ± 3.29	53.8 ± 4.60
RPF (ml/min)	101.8 ± 6.04	105.3 ± 4.51	101.8 ± 6.57	97.7 ± 9.60
Cosm (ml/min)	3.78 ± 0.50	4.10 ± 0.48	4.44 ± 0.47	4.23 ± 0.55
C _{H₂O} (ml/min)	0.21 ± 0.46	-0.05 ± 0.43	-0.27 ± 0.32	-0.13 ± 0.28
E _{Na} (µE _q /min)	468.9 ± 44.28	471.0 ± 39.58	493.2 ± 36.58	490.6 ± 39.95
R _{Na} (%)	94.6 ± 1.11	94.1 ± 0.98	93.8 ± 0.87	93.8 ± 0.88
E _K (µE _q /min)	63.5 ± 5.47	67.0 ± 6.23	70.5 ± 8.36	65.7 ± 6.13
R _K (%)	74.8 ± 1.57	73.6 ± 1.83	72.4 ± 2.41	73.7 ± 2.23

Mean ± S.E. from 5 experiments. Abbreviations: Vol: rate of urine flow. GRF and RPF: glomerular filtration rate and renal plasma flow, measured by clearances of creatinine and PAH, resp. Cosm and C_{H₂O}: clearances of osmotically active substances and solute 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. The agent was given at 0' time.

Table II—Effect of verapamil (5.0 µg/kg/min, i.v.) on the renal function of dog.

Parameters	Control	0'-10'	10'-20'	20'-30'
Vol (ml/min)	3.68 ± 0.66	3.82 ± 0.81	3.64 ± 0.71	3.48 ± 0.71
GFR (ml/min)	55.7 ± 3.83	58.2 ± 2.13	57.1 ± 3.17	55.9 ± 3.07
RPF (ml/min)	111.1 ± 10.21	114.1 ± 9.54	109.6 ± 9.23	107.9 ± 8.59
Cosm (ml/min)	4.18 ± 0.37	4.28 ± 0.48	4.19 ± 0.44	4.18 ± 0.49
C _{H₂O} (ml/min)	-0.50 ± 0.45	-0.46 ± 0.41	-0.55 ± 0.33	-0.74 ± 0.24
E _{Na} (µE _q /min)	475.6 ± 30.31	490.8 ± 40.55	473.4 ± 37.71	476.9 ± 41.05
R _{Na} (%)	94.3 ± 0.77	94.4 ± 1.02	94.4 ± 0.92	94.4 ± 0.94
E _K (µE _q /min)	54.3 ± 8.39	55.7 ± 8.81	56.4 ± 9.53	57.0 ± 9.53
R _K (%)	79.2 ± 4.60	80.4 ± 3.56	79.4 ± 4.83	78.6 ± 4.69

Mean ± S.E. from 5 experiments. Legends as in Table I.

뇨의 배설량이 일정하게 되었을 때 두번의 對照期 후에 verapamil의 일정량을 용해시킨 생리식염액을 앞다리의 다른 쪽 정맥내에 주입하면서 신장기능의 변화를 관찰하고 對照期の 신기능에 미치는 작용과 비교검토하고 그 결과를 통계처리하여 유의성 여부를 판정하였다. verapamil은 작용지속시간이 짧기 때문에 bolus로 투여치 않고 주입하여 본 실험을 시행하였다.

Table 1은 verapamil을 1.5 µg/kg/min로 개의 정맥내에 주입한 실험결과를 통계처리한 것이다. 뇨량 및 전 신장기능에 하등의 영향을 미치지 않았다.

Table 2는 verapamil을 증량하여 5.0 µg/kg/min을 주입한 實驗 6예를 종합처리한 것이다. 여기에서 후기에 뇨량을 비롯한 전 신장기능의 감소경향을 나타내었으나 유의성있는 결과는 아니었다.

Table 3은 verapamil을 더욱 증량하여 15.0 µg/kg/min를 주입한 實驗 6예를 종합한 것이다. 뇨량의 감소와 더불어 뇨중 Na와 K의 배설량(E_{Na}, E_K)의 감소와 신세뇨관에서의 뇨흡수율(R_{Na}, P_K)의 증대를 가져왔다. 그러나 신혈류역학적 변화(GFR, RPF)에는 별다른 영향을 나타내지 않았다.

Table 3에서 뇨량을 보면 대조치 3.68 ± 0.67 ml/min에서 첫 10분 동안은 3.11 ± 0.76 ml/min로써 감소의 경향은 있었으나 유의성인 차이는 아니었고 제 2, 3 및 4의 10분간은 각각 2.70 ± 0.78, 2.38 ± 0.72 및 2.35 ± 0.67 ml/min로써 통계적으로 유의성인 감소를 나타내었다. 이 때의 신기능의 변화를 보면 Cosm와 C_{H₂O}도 후기에서 유의성있는 감소를 나타내었고, E_{Na}는 대조치 477.8 ± 23.36에 비하여 제 2, 3, 4의 10

Table III—Effect of verapamil (15.0 µg/kg/min. i.v.) on the renal function of dog.

Parameters \ Times (min)	Control	0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'
Vol (ml/min)	3.68 ± 0.67	3.11 ± 0.76	2.70 ± 0.78°	2.38 ± 0.72°	2.35 ± 0.67°
GFR (ml/min)	53.1 ± 4.46	54.1 ± 4.91	51.4 ± 5.85	51.7 ± 6.95	51.3 ± 6.85
RPF (ml/min)	111.4 ± 9.67	109.8 ± 9.92	105.2 ± 11.18	105.6 ± 12.66	106.3 ± 13.60
Cosm (ml/min)	4.02 ± 0.32	3.97 ± 0.67	3.46 ± 0.74	3.32 ± 0.73°	3.41 ± 0.76°
C _{H₂O} (ml/min)	-0.34 ± 0.13	-0.86 ± 0.14	-0.76 ± 0.14	-0.95 ± 0.15°	-1.06 ± 0.17°
E _{Na} (µEq/min)	477.8 ± 23.36	440.0 ± 34.68	382.5 ± 45.18°	354.7 ± 40.66°	350.7 ± 39.85°
R _{Na} (%)	93.8 ± 0.80	94.1 ± 0.500	95.0 ± 0.64*	95.2 ± 0.63*	95.4 ± 0.59*
E _K (µEq/min)	46.5 ± 5.08	46.2 ± 3.99	41.4 ± 4.88°	40.3 ± 4.28°	39.9 ± 4.35°
R _K (%)	81.6 ± 2.71	81.1 ± 2.04	84.3 ± 1.85*	84.5 ± 1.81*	83.0 ± 1.45*

Mean ± S.E. from 6 experiments. Significant decreases were marked with open circle (°) and significant increase were marked with asterisks (*) from corresponding control values by student's paired "t" test. ° or * = p < 0.05, °° or ** = p < 0.02, °°° or *** = p < 0.01, resp.

Table IV—Effect of verapamil (0.15 µg/kg/min. i.v.) infused into a renal artery on the renal function of dog.

Parameters \ Times (min)		Control	0'-10'	10'-20'	20'-30'
Vol (ml/min)	L	2.33 ± 0.32	3.45 ± 0.56**	3.99 ± 0.53**	3.82 ± 0.46**
	R	2.61 ± 0.31	2.64 ± 0.28	2.74 ± 0.25	2.69 ± 0.24
GFR (ml/min)	L	3.03 ± 1.94	3.23 ± 1.54*	33.8 ± 1.97**	33.6 ± 2.60**
	R	29.1 ± 1.61	29.2 ± 1.54**	29.0 ± 1.85	29.7 ± 1.50
RPF (ml/min)	L	68.3 ± 5.38	74.5 ± 5.43*	82.2 ± 7.5 **	85.8 ± 13.05**
	R	64.5 ± 4.93	62.6 ± 3.12	64.9 ± 43.4 **	68.4 ± 6.96**
Cosm (ml/min)	L	2.68 ± 0.21	3.69 ± 0.29*	4.15 ± 0.26**	4.06 ± 0.22**
	R	1.91 ± 0.13	1.94 ± 0.12	2.15 ± 0.13	2.09 ± 0.11
C _{H₂O} (ml/min)	L	-0.36 ± 0.34	-0.04 ± 0.32	-0.12 ± 0.29	-0.26 ± 0.32
	R	-0.30 ± 0.25	-0.30 ± 0.21	-0.41 ± 0.18	-0.40 ± 0.19
E _{Na} (µEq/min)	L	310.3 ± 43.97	461.5 ± 65.07***	532.2 ± 51.86***	511.0 ± 48.78***
	R	220.4 ± 34.04	217.6 ± 26.02	235.0 ± 23.68	231.07 ± 22.58
R _{Na} (%)	L	94.6 ± 0.69	93.3 ± 1.51°°°	89.3 ± 1.35°°°	89.6 ± 1.11°°°
	R	95.3 ± 0.84	94.9 ± 0.73	94.6 ± 0.69	94.7 ± 0.61
E _K (µEq/min)	L	40.0 ± 6.10	50.3 ± 5.59*	55.7 ± 6.66**	53.5 ± 5.21**
	R	30.3 ± 4.45	31.5 ± 4.79	33.0 ± 5.31	31.5 ± 3.91
R _K (%)	L	73.7 ± 3.41	6.87 ± 3.20°°	66.8 ± 3.62°°°	67.2 ± 4.16°°°
	R	79.1 ± 3.22	78.6 ± 2.99	78.4 ± 2.71	78.4 ± 3.06

Mean ± S.E. from 6 experiments. L: experimental left kidney. R: control right kidney. Legends as in Table III.

분간에는 각각 382.5 ± 45.18, 354.7 ± 40.66 및 350.7 ± 39.85 µEq/min였다. 이 결과는 모두 유의성있는 감소현상이었다. 이에 비례하여 E_K도 동일한 양상을 나타냈었다.

한쪽 腎動脈內的 verapamil의 작용—Verapamil이 신장에 직접 작용하는지 여부를 파악하기 위하여 한쪽 신동맥내에 verapamil을 주입하여 신장기능의 변화를 관찰하였다. Table 4는 한쪽 신동맥내에 verapamil을

0.15 µg/kg/min로 주입한 實驗 6例를 종합처리한 것이다.

신장기능변화는 verapamil을 주입한 신장에 한하여 나타냈으나 대조신장에서는 전혀 변화를 관찰할 수 없었다. 뇨량을 보면 2.33 ± 0.32 ml/min의 대조치에서 제 1의 10분간은 3.45 ± 0.56 ml/10 min로 유의성있는 증대를 나타내었고, 제 2와 3의 期에서 각각 3.99 ± 0.53, 3.82 ± 0.46 ml/min로 증대되었으며 통계적으로

Table V—Effect of verapamil (0.5 µg/kg/min, i.v.) infused into a renal artery on the renal function of dog.

Parameters	Times (min)	Control	0'-10'	10'-20'	20'-30'
Vol (ml/min)	L	2.34 ± 0.30	4.44 ± 0.51***	4.56 ± 0.41***	4.39 ± 0.35***
	R	2.61 ± 0.25	2.75 ± 0.25	2.73 ± 0.25	2.65 ± 0.21
GFR (ml/min)	L	30.3 ± 1.94	35.8 ± 2.23**	36.0 ± 2.17**	34.4 ± 2.36**
	R	30.5 ± 1.77	31.0 ± 1.15	31.1 ± 1.41	31.6 ± 1.54
RPF (ml/min)	L	68.0 ± 5.62	94.0 ± 13.24***	90.0 ± 9.00**	88.0 ± 12.03***
	R	74.0 ± 5.36	74.4 ± 8.87	72.1 ± 5.63	74.2 ± 8.46
FF (%)	L	44.6 ± 3.57	39.8 ± 3.18*	40.0 ± 3.15*	39.0 ± 3.20*
	R	41.2 ± 3.30	49.9 ± 4.10	43.1 ± 3.50	43.6 ± 3.08
Cosm (ml/min)	L	2.67 ± 0.20	4.87 ± 0.18**	4.87 ± 0.24***	4.16 ± 0.16***
	R	2.29 ± 0.13	2.26 ± 0.13	2.27 ± 0.17	2.24 ± 0.16
C _{H₂O} (ml/min)	L	-0.33 ± 0.33	-0.47 ± 0.15	-0.31 ± 0.27	-0.24 ± 0.24
	R	0.32 ± 0.24	0.49 ± 0.16	0.46 ± 0.13	0.41 ± 0.09
E _{Na} (µE _q /min)	L	310.4 ± 43.42	592.8 ± 55.50***	628.9 ± 36.76***	613.9 ± 33.94***
	R	265.3 ± 34.54	267.6 ± 23.25	260.0 ± 24.07	250.7 ± 23.68
R _{Na} (%)	L	93.2 ± 0.90	88.6 ± 1.47°°	88.1 ± 1.20°°	87.8 ± 1.13°°
	R	94.1 ± 0.82	94.6 ± 0.65	94.3 ± 0.67	94.7 ± 0.73
E _K (µE _q /min)	L	39.8 ± 5.69	68.1 ± 0.33***	63.7 ± 8.22***	60.7 ± 6.88***
	R	31.2 ± 4.51	33.3 ± 4.57	32.5 ± 4.39	33.0 ± 4.49
R _K (%)	L	73.5 ± 3.54	65.2 ± 4.31°°	64.0 ± 5.13°°	63.6 ± 5.19°°
	R	78.9 ± 2.96	78.4 ± 2.96	78.7 ± 2.71	78.7 ± 3.32

Mean ± S.E. from 6 experiments. FF: Filtration fraction (GFR/RPF×100). Legends as in Table I and III.

도 유의성있는 증가하였음을 확인할 수 있었다. 이때의 신기능의 변화를 보면 사구체여과율(GFR)은 30.3 ± 1.94 ml/min에서 32.3 ± 1.54, 33.8 ± 1.97 및 33.6 ± 2.60 ml/min로 유의성있는 증대를 나타내었고, 신혈류량(RPF)도 GFR와 같은 양상을 나타내었다. Cosm는 2.68 ± 0.21 ml/min에서 3.69 ± 0.29, 4.15 ± 0.26 및 4.06 ± 0.22 ml/min는 증가하였으나 C_{H₂O}는 별다른 변화가 없었다. E_{Na}, E_K의 노량의 증가에 비례하여 증가되었으며 R_{Na}, R_K는 노량의 증가와 반비례하며 감소하였다.

Table 5는 verapamil의 신동맥내의 주입량을 0.5 µg/kg/min로 증가하여 주입하여 기능변화를 관찰한 實驗 6例를 종합한 것이다. 노량을 비롯한 신장의 전 기능의 변화가 0.15 µg/kg/min로 주입하였을 때 (Table 4)와 같은 양상을 나타내었으나 그 증가의 비가 강화되었음을 관찰할 수 있었다. 노량을 보면 0.15 µg/kg/min에서 약 79% 정도 증가한 것에 비하여 0.5 µg/kg/min에서 약 95% 정도 증대되었으며 모든 신기능이 유사하게 증가되었다.

Table 6은 한쪽 신장내에 verapamil을 투여하여

투여된 신장에 제한 노량증가와 신기능의 parameter간의 상관성을 검토한 것이다. 노량(Vol)과 E_{Na} 및 Vol과 E_K 및 Vol과 Cosm은 상호밀접한 상관성을 나타내었으나 Vol과 GFR 및 Vol과 RPF와의 상관성은 발견되지 않았다. 다시 말하면 Vol : E_{Na}와의 r=0.834로써 p<0.02이고 Vol : E_K와 Vol : Cosm의 r는 각 0.843과 0.955로써 다같이 probability는 각각 <0.02와 <0.01이었다.

경동맥내의 verapamil의 작용—Verapamil의 정맥내 주입 때 항이노작용을 나타내나 신동맥내 주입 때는 주입된 신장에 제한 이노작용을 나타낸다. 따라서 정맥내 verapamil의 항이노작용이 중추성일 가능성이 있으므로 이를 확인하기 위하여 경동맥에 정맥내로는 전혀 신장기능에 영향을 미치지 않는 적은 양을 투여하여 그 때의 신장기능의 변화를 관찰하였다. Table 7은 verapamil 10.0 µg/kg를 경동맥내에 주사한 實驗 5例를 종합한 것이고, Table 8은 verapamil의 투여량을 3배로 증가시켜 30.0 µg/kg로 경동맥내에 주사한 實驗 6例를 종합한 것이다.

Table 7에서는 3.0~4.0期(제 4기)에서 유의성있는

Table VI—Relationships between changes of various parameters of renal function after administration of verapamil into a renal artery of dog.

Experimental kidney	b	a	r
Vol: GFR	0.19	5.28	0.161
Vol: RPF	-2.81	21.40	0.247
Vol: E _{Na}	82.65	131.58	0.834**
Vol: R _{Na}	-5.30	2.17	0.765*
Vol: E _K	10.53	6.14	0.843***
Vol: R _K	-5.47	2.81	0.755*
Vol: Cosm	0.87	0.23	0.955***
GFR: RPF	6.59	-22.61	0.702
GFR: E _{Na}	-28.83	483.33	0.348
RPF: E _{Na}	-6.27	412.80	0.711
E _{Na} : E _K	0.11	-11.40	0.891***

From the regression equation, $Y = bx + a$, $r =$ correlation coefficient.

*= $p < 0.05$, **= $p < 0.02$, ***= $p < 0.01$. Legends as in Table I.

감소와 신장기능저하를 나타내었으나 증량투여한 실험인 Table 8에서는 verapamil 투여직후의 期부터 뇨량의 감소현상이 나타났고 後期에 갈수록 감소현상이 뚜렷하였다. 이 때의 신기능의 변화를 보면 E_{Na}와 E_K는 물론 GFR와 RPF도 감소하였음을 확인할 수 있었다.

Verapamil의 신장작용에 대한 腎神經除去의 영향
 -Verapamil의 정맥내의 항이뇨작용, 신동맥내의 이뇨작용 및 경동맥내의 극히 적은 양으로의 항이뇨작용 등에 대한 기전을 파악하기 위하여 신동맥내의 신경을 제거한 후 verapamil을 투여하여 除神經腎에서 나타난 신장기능의 변화를 정상 신장의 그것과 비교검토하였다.

정맥내의 verapamil의 작용에 대한 영향—한쪽 신동맥의 신경을 제거한 후 verapamil을 정맥내에 주입하여 나타난 除神經腎의 기능변화를 정상신장의 기능변화와 비교 관찰하였다.

Table 9는 한쪽 腎神經을 제거한 후 정맥내에 vera-

Table VII—Effect of verapamil (10.0 µg/kg) injected into a carotid on the renal function of dog.

Parameters \ Times (min)	Control	0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'
Vol (ml/min)	3.60 ± 0.76	3.45 ± 0.75	3.10 ± 0.68	3.05 ± 0.66	3.00 ± 0.64°
GFR (ml/min)	68.0 ± 7.43	73.3 ± 8.01	68.3 ± 7.47	70.2 ± 7.67	69.6 ± 7.61
RPF (ml/min)	197.0 ± 21.12	221.5 ± 23.75	190.2 ± 20.39	179.4 ± 19.24°	178.1 ± 19.10°
Cosm (ml/min)	4.31 ± 0.69	4.50 ± 0.72	4.17 ± 0.66	3.95 ± 0.63	3.97 ± 0.64
C _{H₂O} (ml/min)	-0.71 ± 0.15	-1.05 ± 0.22	-1.07 ± 0.21	-0.90 ± 0.19	-0.97 ± 0.18
E _{Na} (µEq/min)	718.2 ± 67.51	724.5 ± 68.12	672.7 ± 63.24	640.0 ± 61.16	619.5 ± 58.25°
R _{Na} (%)	93.0 ± 0.59	93.4 ± 0.64	93.4 ± 0.59	93.9 ± 0.65	94.1 ± 0.58*
E _K (µEq/min)	46.8 ± 4.94	49.7 ± 5.24	47.7 ± 4.65	47.0 ± 5.00	46.2 ± 4.87°
R _K (%)	86.2 ± 2.04	86.4 ± 2.00	86.2 ± 1.98	86.6 ± 2.03	87.6 ± 2.02

Mean ± S.E. from 5 experiments. Legends in Table I and III.

Table VIII—Effect of verapamil (30.0 µg/kg/min. i.v.) injected into a carotid on the renal function of dog.

Parameters \ Times (min)	Control	0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'
Vol (ml/min)	3.65 ± 0.78	2.85 ± 0.61°	2.50 ± 0.53°	2.20 ± 0.47°°	2.25 ± 0.48°°°
GFR (ml/min)	70.2 ± 7.58	63.5 ± 6.86°	61.5 ± 5.64°°	59.1 ± 5.38°°	63.0 ± 5.80°°
RPF (ml/min)	210.5 ± 21.60	164.7 ± 17.66°°°	165.3 ± 17.72°°°	154.8 ± 16.59°°°	158.9 ± 17.03°°°
Cosm (ml/min)	4.27 ± 0.77	3.85 ± 0.69	3.56 ± 0.64	3.14 ± 0.57°	3.26 ± 0.59°
C _{H₂O} (ml/min)	-0.62 ± 0.13	-1.00 ± 0.29°	-1.06 ± 0.22°	-0.94 ± 0.20	-1.01 ± 0.21°
E _{Na} (µEq/min)	741.0 ± 69.65	578.6 ± 54.39°°	498.8 ± 46.89°°°	446.6 ± 41.98°°°	441.0 ± 41.45°°°
R _{Na} (%)	93.0 ± 0.62	93.9 ± 0.64	94.9 ± 0.63*	95.0 ± 0.61**	95.3 ± 0.66**
E _K (µEq/min)	48.5 ± 5.12	43.9 ± 4.63	38.5 ± 4.07°°	37.8 ± 3.99°°	37.1 ± 3.92°°
R _K (%)	82.2 ± 1.91	84.2 ± 1.96	87.5 ± 2.06*	87.2 ± 2.02*	88.2 ± 2.05**

Mean ± S.E. from 6 experiments. Legends as in Table I and III.

Table IX—Effect of denervation on the renal action of verapamil (5.0 µg/kg/min, i.v.) in dog.

Parameters	Times (min)	Control	0'-10'	10'-20'	20'-30'
Vol (ml/min)	L	2.36 ± 0.30	3.25 ± 0.29**	3.48 ± 0.25**	3.60 ± 0.14**
	R	2.31 ± 0.24	2.23 ± 0.25	2.20 ± 0.30	2.18 ± 0.36
GFR (ml/min)	L	23.9 ± 2.55	24.5 ± 2.12*	25.8 ± 1.34*	25.6 ± 1.93*
	R	26.5 ± 2.03	26.0 ± 1.45	26.1 ± 1.35	26.3 ± 1.03
RPF (ml/min)	L	58.2 ± 3.36	60.9 ± 1.73	64.7 ± 3.50*	66.1 ± 2.42**
	R	59.6 ± 2.85	62.1 ± 2.53	62.5 ± 2.69	62.7 ± 2.64**
Cosm (ml/min)	L	2.72 ± 0.35	3.09 ± 0.38	3.36 ± 0.41*	3.61 ± 0.38**
	R	1.96 ± 0.08	2.02 ± 0.13	0.19 ± 0.07	2.18 ± 0.16
C _{H₂O} (ml/min)	L	0.16 ± 0.12	0.02612 ± 0.21	0.12 ± 0.19	-0.01 ± 0.26
	R	0.18 ± 0.25	0.21 ± 0.16	0.01 ± 0.24	-0.01 ± 0.21
E _{Na} (µE _q /min)	L	196.2 ± 23.26	247.5 ± 26.68***	286.7 ± 27.66***	312.0 ± 22.44***
	R	232.7 ± 22.17	256.9 ± 11.35	263.1 ± 13.77	256.9 ± 19.97
R _{Na} (%)	L	95.9 ± 0.87	84.8 ± 1.03°	94.0 ± 1.02°	93.1 ± 1.23°°
	R	94.5 ± 1.20	94.3 ± 0.97	94.0 ± 1.08	94.1 ± 1.55
E _K (µE _q /min)	L	15.5 ± 3.47	21.0 ± 4.08*	23.0 ± 4.23**	24.2 ± 3.91**
	R	17.5 ± 2.46	21.2 ± 3.11	21.5 ± 3.84	21.6 ± 3.11
R _K (%)	L	89.5 ± 2.28	85.3 ± 3.37°	84.9 ± 3.37°	83.9 ± 3.42°°
	R	87.5 ± 2.97	85.2 ± 3.98	85.2 ± 3.73	85.3 ± 3.77

Mean ± S.E. from 6 experiments. Denervation was performed by sectioning the visible nerves on the renal artery and surrounding the renal artery with cotton drenched the 10% alcoholic phenol solution for 20 min. Legends as in Table I and III.

Table X—Effect of denervation on the renal action of verapamil (15.0 µg/kg/min, i.v.) in dog.

Parameters	Times (min)	Control	0'-10'	10'-20'	20'-30'
Vol (ml/min)	L	2.88 ± 0.30	4.06 ± 0.22***	4.15 ± 0.35***	4.21 ± 0.34***
	R	2.45 ± 0.25	2.36 ± 0.66	2.18 ± 0.65	2.15 ± 0.65°
GFR (ml/min)	L	24.1 ± 0.25	26.8 ± 2.00*	26.8 ± 2.19**	29.2 ± 3.48***
	R	28.4 ± 3.07	26.8 ± 1.15	28.3 ± 1.57	27.7 ± 1.24
RPF (ml/min)	L	57.7 ± 2.26	64.4 ± 2.94*	66.2 ± 2.34**	72.0 ± 5.31***
	R	63.9 ± 2.90	63.4 ± 2.30	66.1 ± 3.12	65.3 ± 2.10
Cosm (ml/min)	L	2.74 ± 0.35	3.94 ± 0.31*	4.12 ± 0.39**	42.0 ± 0.36***
	R	*2.31 ± 0.07	2.39 ± 0.37	2.29 ± 0.45	2.09 ± 0.55°
C _{H₂O} (ml/min)	L	0.14 ± 0.15	0.12 ± 0.27	0.03 ± 0.28	0.01 ± 0.28
	R	0.14 ± 0.25	-0.03 ± 0.29	-0.11 ± 0.20	0.06 ± 0.40
E _{Na} (µE _q /min)	L	202.8 ± 24.16	377.6 ± 22.53***	397.8 ± 26.81***	412.2 ± 25.16***
	R	318.1 ± 20.66	293.9 ± 36.12	278.0 ± 39.39	261.9 ± 39.29°
R _{Na} (%)	L	95.8 ± 0.87	92.0 ± 1.36°	91.4 ± 1.51°°	91.8 ± 1.40°°
	R	91.5 ± 1.13	93.9 ± 2.49	93.0 ± 2.02	93.5 ± 2.42*
E _K (µE _q /min)	L	16.5 ± 3.81	26.8 ± 4.23***	29.6 ± 4.86**	30.1 ± 4.75***
	R	25.4 ± 2.61	20.2 ± 4.29	20.6 ± 4.51	20.6 ± 4.81*
R _K (%)	L	89.1 ± 2.38	83.4 ± 3.00°°	81.1 ± 3.66°°°	82.3 ± 3.35°°
	R	85.3 ± 2.95	88.7 ± 3.94	86.4 ± 4.41	86.4 ± 4.43

Mean ± S.E. from 6 experiments. Legends as in Table I, III and VIII.

Table XI—Effect of denervation on the renal action of verapamil (0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, i.v.) infused into a renal artery in dog.

Parameters		Times (min)	Control	0'-10'	10'-20'	20'-30'
Vol (ml/min)	L		1.67 ± 0.33	2.08 ± 0.32**	2.17 ± 0.31**	2.40 ± 0.28**
	R		1.83 ± 0.23	1.90 ± 0.20	1.90 ± 0.17	1.97 ± 0.15
GFR (ml/min)	L		26.3 ± 4.23	28.6 ± 3.90*	27.7 ± 4.35*	29.1 ± 4.95**
	R		27.1 ± 2.75	28.3 ± 2.27	28.0 ± 2.04	29.7 ± 2.56
RPF (ml/min)	L		71.6 ± 7.90	77.1 ± 8.29**	75.9 ± 11.24**	83.8 ± 13.09**
	R		75.2 ± 5.11	78.5 ± 5.09	78.5 ± 6.08	85.0 ± 8.07
Cosm (ml/min)	L		1.86 ± 0.22	2.33 ± 0.31**	2.32 ± 0.32**	2.60 ± 0.28**
	R		2.15 ± 0.19	2.41 ± 0.23	2.35 ± 0.21	2.48 ± 0.22
$\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ (ml/min)	L		-0.19 ± 0.24	-0.24 ± 0.45	-0.15 ± 0.39	-0.20 ± 0.39
	R		-0.32 ± 0.31	-0.51 ± 0.38	-0.46 ± 0.32	-0.50 ± 0.31
E_{Na} ($\mu\text{E}_q/\text{min}$)	L		189.3 ± 24.84	260.6 ± 34.50***	276.1 ± 38.02***	310.2 ± 29.39***
	R		237.3 ± 22.04	261.6 ± 21.89	273.3 ± 26.78	293.3 ± 26.94
R_{Na} (%)	L		95.0 ± 0.24	93.9 ± 0.09 ^{oo}	93.8 ± 0.19 ^{oo}	92.1 ± 0.93 ^{oo}
	R		94.0 ± 0.43	93.8 ± 0.23	93.5 ± 0.22	93.4 ± 0.23
E_{K} ($\mu\text{E}_q/\text{min}$)	L		21.1 ± 1.07	26.9 ± 2.00*	27.6 ± 2.96**	30.1 ± 2.63**
	R		27.9 ± 1.46	30.2 ± 0.68	31.2 ± 0.84	33.2 ± 0.80*
R_{K} (%)	L		81.6 ± 2.82	80.1 ± 1.73	78.9 ± 1.53 ^{oo}	76.9 ± 2.94 ^{oo}
	R		28.1 ± 2.69	77.9 ± 2.02	76.8 ± 1.98	76.9 ± 1.75

Mean ± S.E. from 6 experiments. Legends as in Table I and III and VIII.

pamil을 5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 을 주입한 實驗 6例를 종합한 것이다. 이 때 신경을 제거한 腎(實驗腎)에서 분명한 이노작용과 더불어 GFR, RPF 및 Cosm은 증가되었지만, $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 는 불변이었고, 나아가 E_{Na} 와 E_{K} 의 증대 및 R_{Na} 와 R_{K} 의 감소를 나타내었다. 그러나 正常腎(對照腎)에서는 별다른 변화를 나타내지 않았다. 이와 같은 除神經腎에서의 기능변화는 정맥내의 verapamil의 작용과는 정반대이며 한쪽 신동맥내의 verapamil의 작용과 동일한 양상임을 확인할 수 있었다.

Table 10은 한쪽 腎神經을 제거한 후 verapamil을 3배로 증량하여 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 를 정맥내에 투여한 實驗 6例를 종합한 것이다. 實驗腎에서는 이노작용이나 신장기능 機能樣相은 앞에서의 5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 투여실험과 같았으나 그 기능의 변화율이 더욱 뚜렷하였음을 확인할 수 있었다. 나아가 對照腎에서는 항이노적으로 나타났으며 이 때의 기능변화는 정맥내 verapamil을 투여하였을 때와 같은 양상을 나타내었다. 다시 말하면 對照腎에서의 뇨량의 감소와 E_{Na} 와 E_{K} 의 감소 및 R_{Na} 와 R_{K} 의 증대현상이다.

한쪽 腎動脈內的 verapamil의 작용에 대한 영향—

한쪽 신동맥의 신경을 제거한 후 신경을 제거한 신장의 신동맥내에 verapamil을 투여하여 그 기능변화를 관찰하였다.

Table 11과 12는 신동맥의 신경을 제거한 신장의 신동맥내에 verapamil의 0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 와 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 를 주입한 실험 각각 6예씩을 종합한 것이다. 여기에서는 verapamil의 투여량에 비례하여 그 이노작용이 강화되었다(Table 12).

즉 0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 주입시엔 注入腎에서의 이노작용은 약 44% 정도 증가한데 비하여 0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 에선 72% 정도 증대되었음을 확인할 수 있었다. 이와 같은 현상은 정상신의 동맥내에 verapamil을 투여하였을 때와 모든 기능변화가 같은 것임을 알 수 있었다.

경동맥내의 verapamil의 작용에 대한 영향—한쪽 신장동맥의 신경을 제거한 후 경동맥내, 혹은 정맥내에 주입 때 전혀 반응을 나타내지 않은 적은 양을 주입하여 그 때 나타나는 신장기능의 변화를 관찰하였다.

Table 13은 腎神經除去後 verapamil을 경동맥내에 투여한 실험 중 대표적인 한 예이다. verapamil 1.0

Table XII—Effect of denervation on the renal action of verapamil (0.5 µg/kg/min, i.v.) infused into a renal artery in dog.

Parameters	Times (min)	Control	0'-10'	10'-20'	20'-30'
Vol (ml/min)	L	1.65 ± 0.33	2.68 ± 0.32***	2.83 ± 0.29***	2.82 ± 0.29***
	R	1.85 ± 0.21	2.03 ± 0.13	2.12 ± 0.12*	2.08 ± 0.12
GFR (ml/min)	L	26.3 ± 3.86	28.0 ± 4.38***	29.6 ± 5.06***	30.3 ± 5.32***
	R	27.9 ± 2.22	28.5 ± 2.63	29.9 ± 2.72	29.6 ± 2.83
RPF (ml/min)	L	68.3 ± 7.65	79.3 ± 10.47***	83.5 ± 11.18***	96.2 ± 16.16***
	R	75.0 ± 4.66	79.8 ± 6.38	80.0 ± 6.45*	79.9 ± 5.73*
Cosm (ml/min)	L	1.79 ± 0.23	2.83 ± 0.29**	3.08 ± 0.24***	3.10 ± 0.19***
	R	2.24 ± 0.17	2.64 ± 0.26	2.75 ± 0.16*	2.81 ± 0.22*
C _{H₂O} (ml/min)	L	-0.14 ± 0.26	-0.26 ± 0.39	-0.25 ± 0.38	-0.35 ± 0.35
	R	-0.39 ± 0.30	-0.61 ± 0.31	-0.64 ± 0.27	-0.72 ± 0.33
E _{Na} (µE _q /min)	L	196.1 ± 26.87	342.3 ± 30.54***	373.2 ± 30.41***	381.3 ± 27.15***
	R	244.9 ± 21.85	303.7 ± 27.90	324.7 ± 22.66**	327.6 ± 18.42**
R _{Na} (%)	L	95.0 ± 0.09	91.2 ± 0.85 ^{°°°}	90.5 ± 1.29 ^{°°°}	90.2 ± 1.56 ^{°°°}
	R	94.1 ± 0.31	92.9 ± 0.26	92.7 ± 0.35*	92.5 ± 0.46 ^{°°°}
E _K (µE _q /min)	L	22.3 ± 1.46	32.2 ± 2.41***	34.7 ± 2.28***	35.9 ± 2.41***
	R	28.7 ± 1.06	33.4 ± 0.63	35.2 ± 0.31	35.5 ± 0.89 [°]
R _K (%)	L	81.5 ± 2.04	74.7 ± 3.05 ^{°°°}	72.7 ± 4.57 ^{°°°}	71.5 ± 5.52 ^{°°°}
	R	78.7 ± 1.91	75.6 ± 2.11	75.2 ± 2.67	75.0 ± 2.93

Mean ± S.E. from 6 experiments. Legends as in Table I, III and VIII.

Table XIII—Effect of denervation on the action of verapamil infused into a carotid artery in a dog.

Time (min)	Vol (ml/min)		GER (ml/minin)		RPF		Cosm		C _{H₂O} (ml/min)		E _{Na} (µE _q /min)		R _{Na} (%)		E _K (µE _q /min)		R _K (%)		
	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	
0-10	3.15	1.45	35.4	34.7	112.4	102.3	3.56	2.43	-0.41	-0.98	448.9	276.8	92.0	94.6	45.4	33.2	75.7	80.9	
10-20	3.15	1.45	35.4	34.9	112.4	99.6	3.57	2.36	-0.42	-0.96	448.8	275.1	91.7	94.7	47.3	31.2	72.5	82.1	
Verapamil (1.0 µg/kg/min) into a carotid artery																			
20-30	3.20	1.40	37.7	33.4	111.7	102.6	3.53	2.35	-0.33	-0.95	460.8	277.2	92.1	94.5	49.6	33.6	74.4	79.9	
30-40	3.25	1.30	37.0	33.2	112.9	99.9	3.72	2.27	-0.47	-0.97	453.4	255.5	91.6	94.9	49.4	36.0	72.6	78.3	
40-50	3.30	1.30	37.5	33.0	110.5	100.0	3.70	2.30	-0.40	-1.00	460.5	250.5	91.5	94.8	50.1	34.8	71.9	78.0	
Verapamil (3.0 µg/kg/min) into a carotid artery																			
50-60	3.45	1.25	36.7	33.8	116.2	103.4	3.75	2.14	-0.30	-0.89	481.3	253.1	91.3	95.0	61.8	40.5	66.3	76.0	
60-70	3.75	1.10	39.6	34.5	121.5	106.1	4.01	1.99	-0.26	-0.89	512.5	222.8	91.3	95.7	70.5	40.7	64.4	76.4	
70-80	3.85	1.10	39.9	36.0	123.2	100.7	4.08	2.00	-0.23	-0.90	527.1	227.0	91.0	95.8	76.6	43.7	61.6	75.7	
80-90	3.80	1.10	40.3	35.8	118.8	97.5	4.10	1.99	-0.30	-1.89	535.8	227.0	91.1	95.8	80.9	44.1	59.9	75.4	

Data from Expt. No. 615. Legends as in Table I.

µg/kg/min에선 노량은 實驗腎에서 약간의 증가의 경향을, 對照腎에선 감소의 경향을 나타내었으나 유의성있는 것이 아니고 증량하여 3.0 µg/kg/min로 verapamil을 투여하였을 때는 實驗腎에선 이노작용을, 對照腎에선 항이노작용을 나타내었다. 이 때의 신기능의 변화를 보면 實驗腎은 이노작용과 GFR과 RPF가 증가하였고, Cosm는 증가하였으나, C_{H₂O}는

불변이었으며 E_{Na}와 E_K의 증가와 R_{Na}와 R_K의 감소를 나타내었다. 이 實驗腎에서의 결과와 정반대현상이 對照腎에서 나타났다. 즉 노량의 감소와 GFR 및 RPF의 감소 및 E_{Na}와 E_K의 감소 등이다. 이 때 對照腎에의 verapamil이 신장에 미치는 영향은 제거치 않은 정상 개에서의 경동맥내나 정맥내 verapamil 주입 때 신장에 미치는 영향과 동일하였다.

Table XIV—Effect of denervation on the renal action of verapamil (3.0 µg/kg) injected into a carotid artery in dog.

Parameters	Times (min)	Control	Times (min)			
			0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'
Vol (ml/min)	L	2.06 ± 0.22	2.45 ± 0.25**	2.60 ± 0.20***	2.70 ± 0.20***	2.68 ± 0.19***
	R	1.83 ± 0.17	1.53 ± 0.12°	1.50 ± 0.17°	1.50 ± 0.16°	1.50 ± 0.17°
GFR (ml/min)	L	26.5 ± 3.30	27.5 ± 3.42	29.6 ± 3.75**	29.6 ± 3.78**	30.8 ± 3.57**
	R	28.5 ± 3.21	27.5 ± 3.03	27.6 ± 3.15	26.5 ± 3.52°	26.4 ± 3.45°
RPF (ml/min)	L	72.3 ± 6.79	72.7 ± 7.15	75.1 ± 7.49*	76.4 ± 7.53**	73.0 ± 5.89**
	R	78.8 ± 5.51	78.2 ± 5.98	69.4 ± 6.04°	66.6 ± 5.69°	65.8 ± 5.38°
Cosm (ml/min)	L	1.99 ± 0.16	2.39 ± 0.27*	2.54 ± 0.21**	2.61 ± 0.21**	2.65 ± 0.29***
	R	1.74 ± 0.11	1.77 ± 0.18	1.73 ± 0.13	1.81 ± 0.16	1.69 ± 0.11
C _{H₂O} (ml/min)	L	0.07 ± 0.40	0.06 ± 0.36	0.07 ± 0.35	0.09 ± 0.39	0.04 ± 0.35
	R	-0.12 ± 0.42	-0.27 ± 0.40	-0.23 ± 0.38	-0.28 ± 0.40	-0.19 ± 0.36
E _{Na} (µE _q /min)	L	213.9 ± 25.41	301.9 ± 19.19***	296.5 ± 25.19***	309.1 ± 25.31	293.0 ± 25.90***
	R	207.9 ± 14.80	183.7 ± 11.91°	178.5 ± 10.01°	187.4 ± 30.99°	181.5 ± 9.12°
R _{Na} (%)	L	95.5 ± 1.22	93.9 ± 0.89°	94.0 ± 0.91°	93.6 ± 0.85°	93.7 ± 0.86°
	R	94.5 ± 0.73	95.8 ± 0.49	95.7 ± 0.41*	95.6 ± 0.39*	95.6 ± 0.26*
E _K (µE _q /min)	L	23.2 ± 3.69	31.9 ± 4.82**	35.0 ± 5.71**	38.6 ± 6.17***	40.0 ± 6.61***
	R	20.7 ± 2.23	23.9 ± 2.76	24.2 ± 2.83	26.4 ± 3.08	26.4 ± 3.12
R _K (%)	L	84.5 ± 1.63	76.01 ± 2.04°	79.0 ± 2.32°	77.0 ± 2.48°	77.0 ± 2.76°
	R	86.7 ± 1.81	83.0 ± 2.25	83.1 ± 2.25	88.2 ± 2.29	83.2 ± 2.39

Mean ± S.E. from 6 experiments. Legends as in Table I, IV and VIII.

Table 14는 腎神經除去 後 경동맥내에 verapamil을 3.0 µg/kg/min로 투여한 실험사례를 종합한 것이다. Table 14에서 나타난 것처럼 神經除去腎에서 이노작용이, 正常腎에선 항이노작용이 나타났으며, Table 13에서와 같은 양상임이 확실하였다.

고 찰

Ca²⁺-channel 차단제인 verapamil을 개의 정맥이나 경동맥내에 투여하였을 때 뇨량(Vol)의 감소와 더불어 뇨중 Na과 K 배설량(E_{Na}, E_K)과 삼투질 및 자유수의 제거율(Cosm, C_{H₂O})이 감소하였고, 신세뇨관에서의 Na⁺, K⁺의 재흡수율(R_{Na}, R_K)은 증가하였다. 이 때 사구체여과율(GFR)과 신혈류량(RPF)은 경동맥내 투여시는 감소하였으나 정맥내 투여시는 감소의 경향만을 나타내었다.

한편 신동맥내에 verapamil을 주입하는 경우에는 注入腎에 限한 뇨량증가와 더불어 GFR과 RPF의 증가 및 濾過分率(filtration fraction, = FF)의 감소를 나타내었고 Cosm, E_{Na}과 E_K의 증대를 나타냈으나 C_{H₂O}만은 불변이었다. 또한 R_{Na}와 R_K는 감소하였다.

한쪽 신동맥의 신경제거는 정맥이나 경동맥내 verapamil의 항이노작용이 除神經腎에서는 이노적으로 나타났을 뿐 아니라 모든 신기능이 正常腎과는 정반대의 현상이 나타났다. 그러나 한쪽 신동맥내 verapamil의 작용에는 하등의 영향을 미치지 않았다. 이상의 결과를 보아 개에서 verapamil은 중추에서의 신경을 통한 항이노작용과 신장에서의 직접적인 이노작용을 나타내며 신장내에서의 이노작용은 Vas efferense의 확장에 따른 신혈류역학적 개선과 원위부에서의 전해질 재흡수억제에 의하는 것으로 사려된다.

Ca²⁺ 길항제는 세포막의 Ca²⁺-channel을 통한 Ca²⁺ 유입을 차단하므로써 혈관수축성 물질의 작용을 억제하여 혈관의 말초저항을 감소시키기 때문에 항고혈압약으로 사용되고 있다. Ca²⁺-channel 차단제인 verapamil의 정맥내 투여 때 항이노작용을 나타내며 그 작용점은 중추라고 생각되어 진다. 그 이유로는 본 실험에서 정맥내 15.0 µg/kg/min로 투여한 20분 후부터 작용이 나타나며 30분 후 즉 450 µg/kg 정도의 양에서 반응이 뚜렷하고 그 이하 즉 5.0 µg/kg/min에서는 반응을 전혀 기대할 수 없었음에도 불구하고 경동맥내에 verapamil을 투여하는 경우는 정맥내 450

$\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 15분지 1밖에 안되는 적은 양인 $30.0\mu\text{g}/\text{kg}$ (Table 8)나 정맥내로는 전혀 반응을 나타내지 않은 적은 양인 $3.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 에서 뚜렷한 항이뇨작용을 나타냈다(Table 14)는 것은 중추적인 작용임이 분명하다. 이런 중추작용은 내인성물질을 통하는 경우와 신경을 통하는 경우를 들 수 있는데 본 실험에서는 신경을 통하는 것으로 생각된다. 그 근거로서는 신동맥의 신경을 제거하므로써 정맥내나 경동맥내 verapamil의 항이뇨작용이 차단되었을 뿐 아니라 오히려 이뇨적으로 반전되었기 때문이다. 신장에 대한 신경 지배는 교감신경섬유²⁰⁾와 부교감신경섬유²¹⁾가 알려져 있으며 그 대부분이 교감신경이며 신장내 혈관에 많이 분포되어 있다.²⁰⁾ 즉 小葉間, 子狀 및 葉間動脈 (interlobular, arcuate and interlobular arteries)과 구심성 소동맥(afferent arterioles) 및 외부수질(outer medulla)의 直血管에도 acetylcholine esterase를 함유하고 있는 섬유와 함께 분포되어 있음이 확인되었다.²¹⁾ 또한 신장에서 교감신경의 α -흥분은 뇨량의 감소와 신세뇨관에서 Na^+ 의 재흡수 촉진 및 뇨중 Na^+ 배설의 감소가 일어난다.^{22,23)} 이런 작용은 peritubular capillary starling force의 변화에서가 아니라 guanylcyclase와 cyclic guanosine 3'5'-monophosphate의 매개로 주로 근위세뇨관에서 일어난다.²¹⁾ 이런 점을 고려할 때 정맥내 verapamil의 항이뇨작용과 이 때의 신기능변화 즉 유의성있는 GFR나 RPF의 변화없이 Cosm 과 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 감소 및 E_{Na} 와 E_{K} 의 감소와 더불어 R_{Na} 와 R_{K} 의 증가한 점으로 보아 그 작용점은 근위세뇨관이다.²⁵⁾ 따라서 verapamil은 중추적 교감신경의 α -수용체로 간주된다. 또한 신장에 분포된 신경의 대부분이 교감신경이다. 따라서 denervation은 교감신경을 제거한 것과 같은 현상으로 생각되어지는데 이런 상태에서 항이뇨작용이 나타나지 않았다는 것은 verapamil의 항이뇨작용의 작용점이 중추의 교감신경수용체임을 더욱 확실시하는 결과이다. 또한 경동맥내 verapamil의 항이뇨작용에 GFR와 RPF의 감소가 수반되었으나 정맥내의 verapamil이 나타난 것과 같은 기전으로 평가할 수 있을 것 같다. 왜냐하면 신장의 교감신경섬유는 주로 혈관계에 분포되어 있으며²⁰⁾ 이의 흥분은 수축성이라는 사실과 norepinephrine을 토끼의 측뇌실내에 투여하여 교감신경의 α -수용체를 흥분시킬 때 GFR 및 RPF의 감소와 더불어 뇨량감소가 일어난다는 보고²⁵⁾와 관련시켜 생각할 때

가능한 것으로 본다. 또한 verapamil은 고혈압 치료제이므로 정맥내 투여 때 혈압하강에 따라 RPF와 GFR가 감소할 가능성도 생각할 수 있다. 그러나 본 실험에서의 정맥내의 verapamil은 약간의 혈압은 하강하기는 하나 신혈류역학에 영향을 미칠 정도는 아닐 뿐 아니라 또한 신혈류는 자동조절능력(autoregulation)에 의하여 동맥혈압이 80~180 mmHg의 범위내에서는 거의 일정하게 유지된다.²⁷⁾ 따라서 이 범위를 넘는 심한 혈압강하 즉 shock 때처럼 60~80 mmHg 이하로 떨어졌을 때만이 신혈관의 확장에도 불구하고 폐뇨현상이 나타난다. 그러므로 혈압하강에 따른 GFR나 RPF의 감소는 고려할 필요는 없다. 다만 GFR과 RPF면에서 정맥내의 작용과의 차이는 투여량의 차이에서 오는 것으로 믿어진다. 즉 Ca^{2+} channel 차단제 중 verapamil은 비교적 뇌혈액관문을 쉽게 통과하는²⁸⁾ 것이긴 하지만 정맥내의 $15.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 의 투여량으로 뇌혈액관문을 통하여 중추의 작용점에 도달하는 verapamil의 양은 경동맥내의 $3.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 때보다 훨씬 적은 양이 아닌가 생각된다. 또한 중추성 교감신경 흥분에 의하여 혈관수축으로 혈압이 상승할 가능성이 있고 이에 따라 RPF의 감소에 따라 GFR의 감소를 생각할 수는 있으나 본 실험에서는 RPF에 영향을 미칠 정도의 혈압상승은 나타나지 않았고 다만 심박수와 그 폭이 증대되었을 뿐이다. 따라서 혈압 상승에 따른 GFR과 RPF의 감소는 고려치 않아도 될 것 같다.

한쪽 신동맥내에 verapamil을 주입하였을 때 注入腎에서 나타나는 이뇨작용기전에 관하여 고찰하여 보고자 한다. verapamil이 정맥내에 뚜렷한 작용을 나타내는 양인 $15.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 의 100분지 1 내지 30분지 1량인 $0.15\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 과 $0.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 인데도 注入腎에서 뚜렷한 이뇨작용을 나타내었다. 이 이뇨작용은 신장내에서의 교감신경차단에 따른 것이 아니고 신세뇨관에서의 직접작용이며 그 구체적인 기전은 주로 원위세뇨관에서의 전해질재흡수 억제에 기인하며 Vas efferense의 확장에 따른 신혈류역학적 개선이 이 작용에 기여하는 것으로 사려된다.

Verapamil은 α -antagonist로도 작용한다.²⁹⁾ 따라서 α -차단에 의하여 근위부에서의 Na^+ 재흡수를 억제할 가능성이 있다. 그러나 이를 제거하는 것은 除神經腎, 즉 GFR나 RPF의 변화없이 Na^+ 배설증가와 이뇨작용이 나타나며 이의 작용점은 원위세뇨관을 완전히

배제할 수 없지만 주로 근위세뇨관이다.^{30,31)} 다시 말하면 교감신경차단상태에서도 verapamil은 正常腎 (Table 4, 5)에서와 같은 이뇨작용 (Table 11, 12)을 나타내었고 그 작용점도 근위부가 아닌 원위부였기 때문이다. 작용점을 원위부라고 생각하는 것은 Cosm의 증가와 C_{H_2O} 의 불변과 더불어 K/Na 비의 감소에 그 근거로 하고 있다. Cosm와 C_{H_2O} 가 동시에 증대되는 것은 근위부에 Na^+ 재흡수억제되는 경우이고 Cosm는 증가하나 C_{H_2O} 가 감소하는 경우는 Henle's loop와 원위부이나 전의 경우 對向流增幅系의 效率惡化로 乳頭部에 형성된 濃度勾配가 감소하기 때문에 Cosm는 증가하고 $T_{H_2O}^C$ (reabsorption of solute free water)와 C_{H_2O} 가 감소^{25,27)} 하나 K/Na비는 불변하기 때문이다.

일반적으로 사구체여과율과 신혈류는 Vas afferense의 tone의 차에 의하여 크게 좌우되는데 대별하면 다음 4가지로 분류할 수 있다.³²⁾ 즉 1) Vas afferense의 확장은 GFR와 RPF의 증대를 나타내며, 2) Vas efferense의 확장은 GFR와 감소와 RPF의 증대를, 3) Vas afferense의 축소는 GFR와 RPF가 다같이 감소하며, 4) Vas efferense의 축소는 GFR의 증대와 RPF의 감소를 나타내게 된다. 또한 FF (filtration fraction = $GFR/RPF \times 100$)의 감소는 RPF의 변화없이 GFR가 감소하는 경우다. GFR의 변화없이 RPF의 증대되는 경우, GFR와 RPF가 다같이 증가하되 RPF의 증대가 현저한 경우를 들 수 있다.

한쪽 신동맥내 verapamil에 의한 이뇨작용과 더불어 FF의 감소는 GFR과 RPF가 다같이 증가하였으나 RPF의 증대현상이 뚜렷하기 때문이며 이는 Vas efferense의 확장에 그 원인이 된다. 이 때 postglomerular capillary 내에 oncotic pressure가 낮아지게 된다.³³⁻³⁵⁾ 즉 starling factor 등에 영향을 미치게 된다.³⁴⁾ 그 결과 세뇨관 세포간격과 간질간에 있는 액체의 혈관내 이동이 감소하기 때문에 근위부에서의 Na^+ 및 수분의 재흡수가 억제되어 염류배설촉진과 이뇨작용을 나타낸다고 추측할 수도 있다. 이런 Na^+ 재흡수의 감소 및 FF의 감소와 관련된 이뇨작용과 염류배설촉진작용은 다른 혈관확장제를 신장내에 투여하였을 때도 나타난다는 보고도 있다.³⁶⁻³⁸⁾ 그러나 본 실험결과는 FF는 감소하였으나 GFR의 뚜렷한 증가였기 때문에 oncotic pressure의 하강에 따른 starling force의 영향으로 볼 수는 없다. 또한 verapamil의 작용점을

혈류역학적 개선으로만 보지않고 세뇨관(원위부)에서의 Na^+ 재흡수를 논하는 것은 노량증가와 E_{Na} 및 노량과 R_{Na} 의 상관관계가 유의의 상호성이 성립하지만 노량과 GFR나 노량과 RPF의 상관성은 성립되지 않았기 때문이며 (Table 6) 또한 신혈류역학적 개선에 의하여서만 이뇨작용을 나타나는 경우는 K/Na 비도 불변할 것으로 생각한다.

마지막으로 除神經腎에서의 정맥내 또는 경동맥내의 verapamil에 의한 이뇨작용이다. 이 때 이뇨작용 기전은 한쪽 신동맥내의 verapamil과 같은 양상이었다. 따라서 verapamil의 이뇨작용은 신장에 대한 직접작용으로만 설명할 수가 없고 또 다른 기전이 잠재한다는 것이 분명하다.

정맥내 또는 경동맥내의 verapamil은 중추에서 중추성 교감신경의 흥분에 의한 항이뇨와 내인성 물질의 유리를 통한 이뇨작용이 있는데 후자는 전자에 의하여 은폐되어 있다가 전자의 작용통로가 denervation으로 제거하므로 나타나는 것이 아닌가 생각한다. 내인성 물질로써 natriuretic factor에 대하여서는 정제는 불명하지만 여러가지가 논의되어지고 있으나^{39,40)} 신혈류역학적 개선과 natriuresis와 diuresis를 일으키는 물질에 대하여서 닭에서 oxytocin이라고 알려졌을 뿐⁴¹⁾ 그리 많지 않다.

결 론

Ca^{2+} -channel 차단제인 verapamil을 개의 정맥이나 경동맥내에 투여하였을 때 노량의 감소와 더불어 노중 Na^+ 과 K^+ 배설량(E_{Na} , E_K)과 삼투질 및 자유수제거율 (Cosm, C_{H_2O})이 감소하였고 신세뇨관에서의 Na^+ 과 K^+ 의 재흡수율(R_{Na} , R_K)은 증가하였다. 이 때 사구체여과율(GFR)과 신혈류량(RPF)은 경동맥내 투여시는 감소하였으나 정맥내 투여시는 감소의 경향만을 나타내었다.

한쪽 신동맥내에 verapamil을 주입하는 경우에는 주입신에 限한 노량증가와 더불어 GFR와 RPF의 증가 및 여과분율 (filtration fraction = FF)의 감소를 나타내었고 Cosm, E_{Na} 과 E_K 의 증대를 나타내었으나 C_{H_2O} 만은 불변이었다. 또한 R_{Na} 와 R_K 는 감소하였다.

한쪽 신동맥의 신경제거는 정맥이나 경동맥내 verapamil의 항이뇨작용 이뇨적으로 나타났을 뿐 아니라 모든 신기능이 正常腎과는 정반대의 현상이 나타

났다. 그러나 한쪽 신통맥내 verapamil의 작용에는 하등의 영향을 미치지 않았다.

이상의 결과로 보아 개에서 verapamil은 중추에서의 신경을 통한 항이뇨작용과 신장에서의 직접적인 이뇨작용을 나타내며 신장내에서의 이뇨작용은 Vas efferense의 확장에 따른 신혈류역학적 개선과 원위부에서의 전해질 재흡수억제에 의하는 것으로 사려된다.

문 헌

- 1) One, H., Kokubun, H. and Hashimoto, K.: Abolition by calcium antagonist of the autoregulation of renal blood flow. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **225**, 201 (1974).
- 2) Berkhin, E.B. and Gurevich, V.V.: Effect of verapamil (isoptin) on kidney function. *Farmakol. Toksikol.* **43**, 74 (1980).
- 3) Ishikawa, H., Matsushima, M., Matsui, H., Honjo, A., Hayashi, M., Shindo, T., Morifuji, T. and Okabayashi, M.: Effect of diltiazem Hydrochloride (CRD-401) on renal hemodynamics of dogs. *Arzeim. Forsh/Drug Res.* **28**, 402 (1978).
- 4) 高錫太, 殷鍾聲: Nifedipine의 개 腎臟機能에 미치는 影響. *藥學會誌* **31**, 376 (1987).
- 5) Brown, B. and Churchil, P.: Renal effect of methoxyverapamil in anesthetized rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **225**, 372 (1983).
- 6) Funyu, T., Nigawara, K., Ohno, K., Hamada, W. and Yagihashi, Y.: Effects of benzothiazepine derivative (CRD-401) on blood pressure, excretion of electrolytes, and plasma renin activity. *Clin. Ther.* **3**, 456 (1981).
- 7) Kinoshita, M., Kusukawa, R., Shimono, Y., Motomura, M., tomonaga, G. and Hoshino, T.: Effect of diltiazem hydrochloride on renal hemodynamics and urinary electrolyte excretion. *Jpn. Cir. J.* **42**, 553 (1978).
- 8) Kinoshita, M., Kusukawa, R., Shimono, Y., Motomura, M., Tomonaga, G. and Hoshino, T.: The effect of diltiazem hydrochloride upon sodium diuresis and renal function in chronic congestive heart failure. *Arzneim-Forsch/Drug Res.* **29**, 676 (1979).
- 9) Aoki, K., Kondo, S., Sato, K., Kato, K., Kawagachi, Y., Mochizuki, A. and Yamamoto, M.: Hypotensive action of nifedipine (Ca^{2+} -antagonist) and propranolol in acute trials and its long term therapy of hypertensive coronary heart disease patients. *Jpn. Heart J.* **22**, 575 (1981).
- 10) Olivari, M.T., Bartorelli, C., Polese, A., Fiorentini, C., Moruzzi, P. and Guazzi, M.: Treatment of hypertension with nifedipine, a calcium antagonist agent. *Circulation* **59**, 1056 (1979).
- 11) Corea, L., Miele, N., Bentivoglio, M., Boschetti, E., Agabiti-Rosei, E. and Muiesan, G.: Acute chronic effects of nifedipine on plasma renin activity and plasma adrenaline and noradrenaline in controls and hypertensive patients. *Clin. Sci.* **57**, 115s (1979).
- 12) Churchil, P.C. and Churchil, M.C.: Ca-dependence of the inhibitory effect of K-depolarization of renin secretion from rat kidney slices. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **258**, 300 (1982).
- 13) Park, C.S., Han, D.S. and Fray, J.C.S.: Calcium in the control of renin secretion: Ca^{2+} influx as an inhibitory signal. *Am. J. Physiol.* **240**, F70 (1981).
- 14) Schurek, H.J., Aulbert, E. and Ebel, H.: The effect of Caion antagonist verapamil on ouabain inhibition of renal sodium reabsorption. Studies in the isolated perfused rat kidney. In *current problems in clinical biochemistry: 6-Renal Metabolism in Relation to Renal Function*, ed by U. Schmidt and U.C. Dubach, pp.281~290, Haus Huber Publishers, Bern Stuttgart, Vienna (1976).
- 15) 金敬根: 側腦室內 calcium channel agonist와 blocker가 腎臟機能에 미치는 影響. *大韓腎臟學會雜誌* **7**, 26 (1988).
- 16) Elsa, B.R., Romulo, E.C., Enrifue, D.M., Robert, A. M. and Carl, W.G.: Effect of acute unilateral renal denervation in the rat. *J. Clin. Invest* **56**, 208 (1975).
- 17) Phillips, R.A.: In *Quantitative Clinical Chemistry*, vol 2. Methods edited by J.P. Peters and D.D. Van slyke, Baltimore, Williams & Wilkins, (1944).
- 18) Smith, H.W., Finkelstein, N., Aliminosa, L., Crawford, B. and Graber, B.: The renal clearance of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. *J. Clin. Invest.* **24**,

- 388 (1945).
- 19) Snedecor, G.W. and Cochran, W.G.: *Statistical Methods*, Iowa State Univ. Press, 7th ed, (1980).
 - 20) Mekenna, O.C. and Angelokos, E.T.: Adrenergic innervation of the canine kidney. *Cir. Res.* **22**, 345 (1968).
 - 21) Mekenna, O.C. and Angelokos, E.T.: Acetylcholinesterase containing nerve fibers in the canine kidney. *Cir. Res.* **23**, 645 (1968).
 - 22) Gill, J.R., JR. and Casper, A.G.T.: Role of the sympathetic nervous system in the renal response to hemorrhage. *J. Clin. Invest.* **48**, 915 (1969).
 - 23) Blendis, L.M., Auld, R.B., Alexander, E.A. and Levinsky, N.G.: Effect of renal beta-and alpha-adrenergic stimulation on proximal sodium reabsorption in dogs. *Clin. Sci.* **43**, 569 (1972).
 - 24) Gill, J.R., JR. and Caster, A.G.T.: Effect of renal alpha-adrenergic stimulation on proximal tubular sodium reabsorption. *Am. J. Physiol.* **223**, 1201 (1972).
 - 25) 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).
 - 26) Lee, A.S.: Renal effects of norepinephrine and acetylcholine administered into the lateral ventricle of the rabbit brain. *The Chonnam Medical J.* **9**, 23 (1972).
 - 27) Pitts, R.F.: *Physiology of the kidney and body fluids*, Year Book Medical Publ., Chicago, 3rd ed. (1974).
 - 28) Hamann, S.R., Todd, G.D., McAllister, R.G.: The pharmacology of verapamil, V. Tissue distribution of verapamil and norverapamil in rat and dog. *Pharmacol.* **27**, 1 (1983).
 - 29) Atlas, D. and Aler, M.: Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 78, 1237, 1981. cited from Sigma catalog of biochemicals, organic compounds for research and diagnostic reagents. p.1551 (1989).
 - 30) Nomura, G., Toshikazu, T., Shiro, A., Denji, U., Musato, S. and Nobu, H.: Effect of acute unilateral renal denervation on tubular sodium reabsorption in the dog. *Am. J. Physiol.* **232**, F16 (1977).
 - 31) Elsa, B.R., Enriquil, P.M. and Romulo, E.C.: Acute unilateral renal denervation in rats with extracellular volume expansion. *Am. J. Physiol.* **232**, F26 (1977).
 - 32) Valtin, H.: *Renal function: Mechanisms preserving fluid and solute balance in health*. Little, Brown Co., Boston, pp.87 (1974).
 - 33) Boulpaep, E.L.: Permeability changes of the proximal tubule of necturus kidney during extracellular volume expansion. *Am. J. Physiol.* **222**, 517 (1971).
 - 34) 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).
 - 35) Windhager, E.E. and Giebisch, G.: Proximal sodium and fluid transport. *Kidney Int.* **9**, 121 (1976).
 - 36) Earley, 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).
 - 37) 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).
 - 38) Stein, J.H., Congbalay, R.C., Karsh, D.U., Osgood, R.W. and Ferri, T.F.: The effect of bradykinin on proximal tubular sodium reabsorption in dog: Evidence for functional nephron heterogeneity. *J. Clin. Invest.* **51**, 1709 (1972).
 - 39) Buckalew, V.M. and Gruber, K.A.: Natriuretic hormone. *Amm. Rev. Physiol.* **46**, 343 (1984).
 - 40) Buckalew, V.M. and Nelson, D.B.: Natriuretic and sodium transport inhibitory activity in plasma of volume-expanded dogs. *Kidney Int.* **8**, 12 (1974).
 - 41) 高錫太: 닭의 腎臟機能에 미치는 oxytocin의 影響. *藥劑學會誌* **1**, 34 (1971).