

개의 신장기능에 미치는 메톡시베라파밀의 영향

고석태* · 이한구 · 나한광

조선대학교 약학대학

(Received January 13, 1992)

Effect of Methoxyverapamil on Renal Function of Dogs

Suk Tai Ko*, Han Goo Lee and Han Kwang Na
College of Pharmacy, Chosun University, Kwang Ju 501-759, Korea

Abstract—Methoxyverapamil, Ca^{2+} channel blocker, when given intravenously by means of bolus, produced the transient increase of urine flow, and then methoxyverapamil was infused in this experiments. Methoxyverapamil, when infused into vein, elicited the increase of urine flow accompanied with the increased glomerular filtration rate(GFR), renal plasma flow(RPF), excretion amounts of sodium and potassium in urine(E_{Na} , E_k) and osmolar clearance(Cosm), whereas produced the no change of free water clearance(C_{H_2O}) and the reduction of reabsorption rates of sodium and potassium in renal tubules(R_{Na} , R_k). Methoxyverapamil, when infused into a renal artery, exhibited the diuretic action in only infused kidney, at this time changes of renal function were the same aspect to that of intravenously infused methoxyverapamil. Methoxyverapamil, when infused into a carotid artery, exhibited the decreased urine flow along with the reduction of Cosm, C_{H_2O} and E_{Na} . Above results suggest that methoxyverapamil possess both the diuretic action by direct action in kidney and antidiuretic action through the central function.

Keywords □ Methoxyverapamil, dog, kidney, diuretic action, antidiuretic action.

Nifedipine, verapamil, methoxyverapamil 및 diltiazem과 같은 Ca^{2+} channel 차단제는 심장효과¹⁾와 마찬가지로 신장 작용에 대한 많은 연구가 지난 몇년 동안 계속되어 오고 있다.

이 Ca^{2+} channel 차단제중 nifedipine²⁻⁴⁾, verapamil³⁻⁵⁾ 및 diltiazem⁶⁻⁸⁾은 일정압으로 관류시킨 적출 개 신장에서 신장의 혈류 역학적 변화에 영향을 미친다는 보고가 있다.

Verapamil⁹⁾은 개에서 노량이 일과성인 감소후의 증가와 더불어 뇨중 Na^+ 배설량의 증가가 나타나는가 하면 중추를 통한 항이뇨작용도 관찰된바 있다. Diltiazem^{7,8)}은 사람에서 신혈류 역학적 변화없이 신세뇨관에서의 직접적인 전해질 재흡수 억제에 의하여 노량과 Na^+ 배설량의 증가를 나타낸다. Methoxyve-

rapamil¹⁰⁾은 백서에서 사구체 여과율과 신혈류량 및 여과분율에 하등의 영향을 미치지 않으면서 노량과 전해질 배설량의 증가를 나타낸다. 이와 같이 Ca^{2+} channel 차단체는 다른 약물에서와 마찬가지로 동물의 종류에 따라, 또한 실험방법에 따라 그 작용이 다르다. 따라서 methoxyverapamil의 신장에 대한 작용과 그 기전을 확실히 하기 위하여 개를 이용하여 clearance 방법으로 본 실험을 시행 하였다.

실험재료 및 방법

사용약물—Methoxyverapamil HCl(Sigma, U.S.A.), creatinine anhydrous(Sigma, U.S.A.), p-aminohip-puric acid(PAH, Sigma, U.S.A.), pentobarbital sodium(Entobar®, 한림제약)등을 구입하여 사용 하였으며 pentobarbital sodium은 Entobar® 주사제를 그

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

대로 사용 하였으나 다른 약물은 사용직전에 생리식염액에 용해시켜 사용하였다.

사용기기—Spectrophotometer(Coleman Co., USA), Flame Photometer(Backman Co., USA), osmometer(Precision Co., USA), Peristaltic Pump(ToKyo Rikakikai Co., Japan), Infusion Pump(Harvard Co., USA), Physiograph(Grass Co., USA), 원심분리기(Kokusan Ensinko Co., Japan)등을 사용 하였다.

실험동물—실험동물은 체중 9.0-16.0 kg의 좌옹잡견을 사용하였다.

실험방법—실험동물은 실험 전날은 단식 시켰으나 물은 자유로이 취하도록 하였다. 마취는 pentobarbital sodium을 3.5 mg/kg. i.v.로 투여하였으며 필요에 따라 추가 투여하였다. 마취된 개는 동물고정대에 배위로 고정된 후 호흡을 용이하게 하기 위하여 endotracheal tube를 기도내에 삽입고정 하였으며 정맥내 주입액의 주입은 peristaltic pump를 약물은 주사기를 사용하여 상지정맥을 통하여 주사하였다. 집뇨는 마취된 개를 정중 절개하여 개복하고 양측수뇨관에 삽입 고정된 polyethylene관을 통하여 실시하였다. 한쪽 신동맥내의 약물투여는 양측수뇨관에 polyethylene관을 삽입 고정하여 양측을 따로따로 집뇨 되도록 한 후 개를 측와위로 재고정하고 좌측절개하여 좌측동맥을 노출시켜 구상으로 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 경부를 절개하여 경동맥(carotid artery)을 토출시킨 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 구상의 주사침을 경동맥에 천자하여 12.0 ml/hr의 속도로 생리식염액을 주입하다가 약액과 교환하여 투여하였다.

Clearance 물질인 creatinine과 PAH는 일정한 현 중농도에 일시에 도달하도록 초회량(creatinine:500 mg/kg, PAH:6 mg/kg)을 투여한 후 곧이어 뇨중에 배설되는 양만큼 주입액에 첨가하여 혈중농도가 일

정하게 유지하도록 하였다. 매 clearance 시험중간에 고동맥에 heparin-saline을 채운 polyethylene관을 삽입 고정하여 채혈하고 곧 원심분리하여 분리한 혈장을 냉장고에 보관하였다가 뇨와 함께 분석에 사용하였다.

사구체여과율과 신혈류량은 creatinine과 PAH의 clearance를 구함으로써 측정하였다. 혈압변동은 고동맥에 pressure transducer를 연결하여 Grass Physiograph상에 기록하여 계속하였다.

Clearance물질의 분석—Creatinine은 Philips의 방법¹¹⁾, p-aminophippuric acid(PAH)는 Smith등¹²⁾의 방법에 준하였고, Na⁺과 K⁺은 flame photometer, osmolarity는 osmometer로 측정하였다.

통계적 유의성 검토는 대조치로부터 변동을 Student's paried "t" test¹³⁾로 하였다.

실험결과

정맥내 methoxyverapamil의 신장작용—Methoxyverapamil을 개의 정맥내에 bolus로 투여하였을 때 투여 직후에는 뇨량의 증가 현상이 나타났으나 곧바로 원상으로 회복됨을 관찰하였다. 다시 말하면 작용 지속 시간이 극히 짧다는 것을 알 수 있었다.

Table I은 methoxyverapamil을 정맥내에 bolus를 투여한 3실험중 한 예이다. 여기에서 나타난 결과를 검토할 때 methoxyverapamil의 투여 직후에 뇨량의 증가와 사구체여과율(GFR)과 신혈류량(RPF)의 증대 및 뇨중 Na⁺과 K⁺의 배설량(E_{Na}, E_K)이 증가하였으며, 이런 현상은 처음 10분 동안만 나타났다. 그 뚜렷한 결과는 methoxyverapamil 50.0 µg/kg.i.v.에서 뚜렷하였다. 즉 뇨량은 4.55 ml/min에서 7.50 ml/min로, GFR와 RPF는 각각 47.3과 79.8 ml/min에서 55.8과 87.3 ml/min로 증가하였다. 또한 E_{Na}와 E_K는 각각 477.8과 70.5 µEq/min에서 877.5와 84.8 µEq/min를 증가하였다.

Table I에서 나타난바와 같이 methoxyverapamil의 작용 지속 시간이 극히짧기 때문에 methoxyverapamil의 신장작용을 정확히 파악하기 위하여 methoxyverapamil을 주입하여 그 나타난 신장작용 결과를 검토하였다.

Table II는 methoxyverapamil을 1.0 µg/kg/min를 주입한 실험 6예를 종합하여 통계 처리한 것이다.

뇨량은 3.63±0.39(Mean±S.E.)ml/min에서 4.38±

Table I—Effect of methoxyverapamil injection into the vein on renal function in dog

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF (ml/min)	Cosm (1ml/min)	C _{H₂O}	E _{Na} (uEq/min)	R _{Na} (%)	E _K (uEq/min)	R _K (%)
0-10	5.00	49.7	74.1	2.93	2.07	337.5	95.5	47.0	82.3
10-20	5.05	50.0	74.7	3.04	2.01	340.9	95.5	49.5	81.2
Methoxyverapamil, 5.0 µg/Kg, i.v.									
20-30	5.55	51.8	71.2	3.42	2.03	407.9	94.8	58.3	77.5
30-40	5.10	50.6	72.4	3.35	1.75	405.5	94.7	63.8	74.8
40-50	4.80	49.3	70.2	3.28	1.52	403.2	94.5	67.2	72.7
Methoxyverapamil, 15.0 µg/Kg, i.v.									
50-60	5.90	51.4	74.8	4.40	1.50	557.6	92.8	79.7	69.0
60-70	4.95	48.9	73.8	3.74	1.21	482.6	93.4	71.8	70.6
70-80	4.55	47.3	79.8	3.60	0.95	477.8	93.3	70.5	70.2
Methoxyverapamil, 50.0 µg/Kg, i.v.									
80-90	7.50	55.8	87.3	5.94	1.56	877.5	89.5	84.8	69.6
90-100	5.00	50.9	81.7	4.04	0.96	585.0	92.3	64.0	74.6
100-110	4.80	49.0	80.0	4.00	0.86	520.0	93.0	60.0	75.8

Abbreviations: Vol: rate of urine flo. GFR and RPF: glomerular filtration rate and renal plasma flow, measured by clearances of creatinine 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, resp.

Table II—Effect of methoxyverapamil(1.0 µg/kg/min)infused into the vein on renal function in dog.

Parameters	Times(min)			
	Control	0'—10'	10'—20'	20'—30
Vol(ml/min)	3.63± 0.39	4.38± 0.23*	4.98± 0.12*	5.46± 0.16*
GFR(ml/min)	46.7 ± 3.26	57.1 ± 4.38*	53.6 ± 4.56*	54.3 ± 4.63*
RPF(ml/min)	84.8 ± 1.41	95.2 ± 4.58*	83.0 ± 4.49	81.5 ± 5.01
FF(%)	55.1 ± 2.48	60.0 ± 3.90*	64.6 ± 4.52*	66.6 ± 5.00*
Cosm(ml/min)	4.04± 0.03	4.75± 0.10*	5.51± 0.48*	5.99± 0.54*
C _{H₂O} (ml/min)	-0.41± 0.18	-0.37± 0.17	-0.53± 0.18	-0.53± 0.19
E _{Na} (uEq/min)	518.0 ±23.42	642.7 ±27.70*	735.3 ±39.72*	808.0 ±44.65*
R _{Na} (%)	92.5 ± 0.51	92.1 ± 0.69	91.0 ± 0.20	90.2 ± 0.40°
E _K (uEq/min)	50.5 ± 0.56	62.4 ± 3.11*	67.6 ± 5.01*	66.10± 5.59*
P _K (%)	78.0 ± 1.27	77.0 ± 1.90	75.0 ± 0.29°	75.4 ± 0.49°

Mean±S.E. from 6 experiments. FF: Filtration fraction (GFR/RPF×100). The agent was given at 0' min. Significant decreases wer marked with open circle(°) and significant increases were marked with asterisks(*) from corresponding control values by Student's paired "t" test. Legends as in Table I.

0.23, 4.98±0.12 및 5.46±0.16 ml/min로 증가하였다. 이때의 신장기능의 변화를 보면 GFR와 Cosm(osmolar clearance) 및 E_{Na}과 E_k가 뇨량의 증가와 더불어 증가하였으나 RPF는 초기만 증가하였고 신세뇨관

내에서의 Na⁺과 K⁺의 재흡수율(R_{Na}, R_k)는 후기에만 감소 현상이 나타났다. 그러나 FF(filtration fraction = 여과분율)은 뇨량의 증가와 더불어 증가하여 뇨량의 변화와 같은 양상을 나타내었으나 자유수 제거율

Table III—Effect of methoxyverapamil(3.0 µg/Kg/min) infused into the vein on renal function in dog

Parameters	Times(min)	Control	0' - 10'	10' - 20'	20' - 30'	30' - 40'
Vol(ml/min)		3.56±0.38	5.63±0.10*	5.48±0.12*	5.18±0.2*	4.63±0.19
GFR(ml/min)		45.8 ±3.21	54.0 ±4.87*	57.7 ±5.06*	57.5 ±5.73*	53.8 ±4.96*
RPF(ml/min)		83.1 ±1.39	88.6 ±5.24*	85.4 ±4.61*	88.4 ±6.69*	88.7 ±6.63*
FF(%)		55.1 ±2.48	60.9 ±4.57*	67.6 ±3.72*	65.0 ±5.85*	60.7 ±4.86*
Cosm(ml/min)		3.96±0.03	6.22±0.47*	6.15±0.49*	6.12±0.59*	5.42±0.49*
C _{H₂O} (ml/min)		-0.40±0.15	-0.60±0.16	-0.68±0.17	-0.95±0.17°	-0.80±0.15°
E _{Na} (µEq/min)		507.6 ±24.00	852.6 ±33.12*	836.5 ±40.58*	824.4 ±49.75*	803.0 ±45.73*
R _{Na} (%)		93.0 ±0.50	89.4 ± 0.13°	90.3 ±0.09°	90.5 ±0.02°	90.2 ±0.22°
E _K (µEq/min)		49.5 ± 0.55	66.5 ±5.59*	69.2 ±5.67*	62.9 ±6.02*	57.9 ±4.63*
R _K (%)		78.5 ±1.26	75.4 ±0.22°	76.1 ±0.13	77.9 ±0.51	76.7 ±0.51

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

Table IV—Effect of methoxyverapamil(0.5 µg/Kg/min) infused into a renal artery on renal function in dog

Parameters	Times(min)	Control	0' - 10'	10' - 20'	20' - 30'
Vol(ml/min)	L	2.03±0.22	2.70±0.49*	3.55±0.63*	3.78±0.66*
	R	2.56±0.17	2.41±0.17	2.40±0.63	2.38±0.08
GFR(ml/min)	L	26.2 ±0.11	26.6 ±0.02	27.1 ±0.29	28.4 ±0.34*
	R	29.0 ±0.63	29.6 ±0.56	30.1 ±0.65	30.5 ±0.87
RPF(ml/min)	L	54.7 ±3.60	49.4 ±3.96	56.1 ±5.79	59.2 ±5.19*
	R	61.2 ±4.87	56.6 ±3.29	55.6 ±3.85	53.7 ±1.97
Cosm(ml/min)	L	2.25±0.10	2.73±0.25*	3.44±0.35*	3.59±0.36*
	R	2.79±0.26	2.67±0.27	2.68±0.22	2.64±0.22
C _{H₂O} (ml/min)	L	-0.22±0.12	-0.03±0.25	-0.11±0.28	0.19±0.30
	R	-0.23±0.08	-0.27±0.18	-0.28±0.18	-0.26±0.14
E _{Ka} (µEq/min)	L	272.9 ±22.76	357.0 ±27.24*	445.2 ±38.26*	489.0 ±36.82*
	R	355.1 ±19.27	323.9 ±30.46	323.1 ±21.20	323.4 ±21.31
R _{Na} (%)	L	93.4 ±0.47	91.1 ±1.36°	88.9 ±2.01°	88.6 ±1.61°
	R	91.8 ±0.20	92.8 ±0.56	92.9 ±0.31	92.8 ±0.67
E _K (µEq/min)	L	32.2 ±1.99	56.6 ±5.63*	56.9 ±5.71*	55.0 ±4.22*
	R	44.0 ±3.77	39.7 ±3.24	38.1 ±2.82	39.4 ±3.19
R _K (%)	L	75.6 ±1.34	74.0 ±0.87	72.8 ±0.49°	71.8 ±0.83°
	R	70.2 ±2.29	73.5 ±1.95	75.0 ±1.65	73.5 ±2.47

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

Table V—Effect of methoxyverapamil (1.5 µg/Kg/min) infused into a renal artery on renal function in dog

Times(min)		Control	0'—10'	10'—20'	20'—30'	30'—40'
Parameters	L					
	R					
Vol(ml/min)	L	2.00±0.23	4.45±0.74*	4.43±0.55*	4.30±0.49*	4.12±0.63*
	R	2.52±0.17	2.42±0.04	2.42±0.04	2.43±0.03	2.48±0.06
GFR(ml/min)	L	25.8 ±0.12	30.3 ±0.13*	29.0 ±0.42*	28.4 ±0.34*	28.9 ±0.02*
	R	28.6 ±0.62	29.8 ±0.45	31.0 ±0.83	29.8 ± 0.13	29.4 ± 0.96
RPF(ml/min)	L	53.9 ± 3.57	65.0 ±3.50*	66.9 ±3.50*	58.1 ±2.17*	64.7 ±4.02*
	R	61.2 ±4.80	56.7 ±3.38	58.0 ± 3.24	55.4 ±1.19	56.0 ±2.53
Cosm(ml/min)	L	2.22±0.10	4.19±0.43*	4.12±0.29*	4.07±0.21*	3.87±0.35*
	R	2.75±0.25	2.69±0.17	2.69±0.17	2.74±0.21	2.79±0.18
C _{H₂O} (ml/min)	L	-0.22±0.13	0.26±0.31*	0.31±0.26*	0.24±0.28*	0.24±0.28*
	R	-0.23±0.09	-0.28±0.14	-0.27±0.14	-0.32±0.18	-0.27±0.15
E _{Na} (µEq/min)	L	268.8 ±22.40	585.9 ±40.82*	570.1 ±29.82*	563.4 ±26.16*	542.4 ±33.43*
	R	349.8 ±18.98	329.6 ±14.98	333.1 ±17.11	344.8 ±20.21	347.5 ±22.49
R _{Na} (%)	L	93.9 ±0.46	87.2 ±1.74°	87.0 ±1.19°	86.7 ±1.39°	87.5 ±1.54°
	R	92.3 ±0.20	92.6 ±0.45	92.8 ±0.56	92.3 ±0.49	92.0 ±0.76
E _K (µEq/min)	L	31.7 ±1.96	62.8 ±5.57*	65.3 ±1.30*	60.6 ±1.34*	59.3 ±2.95*
	R	43.4 ±3.66	39.5 ±2.79	40.1 ±2.69	43.2 ±3.38	41.9 ±2.84
R _K (%)	L	76.0 ±1.32	67.3 ±1.63°	1.8 ±2.86°	62.0 ±0.72°	64.7 ±0.54°
	R	70.6 ±4.51	73.3 ±4.14	73.4 ±4.25	70.2 ±4.34	70.7 ±4.81

Means±S.E. from 5 experiments, Legends as in previous Tables.

(C_{H₂O})는 별다른 변화를 관찰할 수 없었다.

Table III는 methoxyverapamil의 주입량을 3배로 증량하여 3.0 µg/kg/min를 투여한 실험 5예를 종합 처리한 것이다.

먼저뇨량은 3.56±0.38 ml/min의 대조치에 비하여 5.63±0.10 ml/min와 5.48±0.12 ml/min로 뚜렷하게 증가하였음을 확인할 수 있었다. 이 때의 신장 기능중 GFR, RPF, FF, Cosm E_{Na} 및 E_K는 뇨량의 변화와 같은 양상을 나타내었다.

C_{H₂O}는 전반부에서는 변화가 없었으나 후반부에서 감소현상이 나타났고 R_{Na}는 전과정에서 감소를 나타냈으나 R_K는 전초기에서만 감소 하였다.

한쪽 신장동맥내 Methoxyverapamil의 신장작용—Methoxyverapamil의 정맥내 투여시의 이뇨작용이 신장에서의 직접 작용 여부를 파악하기 위하여 me-

thoxyverapamil을 개의 한쪽 신장동맥내에 투여하여 약물을 투여하지 않은 다른쪽 신장기능의 변화와 비교 관찰 하였다.

Table IV는 한쪽 신장동맥내에 methoxyverapamil을 0.5 µg/kg/min를 주입 한 실험 6예를 종합하여 통계 처리한 것이다.

먼저 뇨량을 보면 실험신(methoxyverapamil 주입 한 신장)에서의 대조치 2.03±0.22 ml/min에서 처음 10분간에 2.70±0.49 ml/min 다음 10분간에 3.55±0.63 ml/min 그 다음 10분간에는 3.78±0.66 ml/min로써 유의성인증가를 나타내었으나 대조신(methoxyverapamil을 주입하지 않은 신장)에서는 아무런 변화를 발견할 수 없었다.

이때의 신장기능의 변화를 보면 GFR와 RPF의 변화없이 Cosm와 E_{Na} 및 E_K가 증가하였고 R_{Na}와 R_K의

Table VI—Effect of methoxyverapamil(0.2 µg/kg/min)infused into a carotid artery on renal function in dog

Parameters	Control	0'–10'	10'–20'	20'–30'
Vol(ml/min)	3.52±0.53	3.20±0.51	2.93±0.52°	2.65±0.52°
GFR(ml/min)	56.2 ±1.62	57.3 ±2.05	57.0 ±2.71	56.7 ±2.99
RPF(ml/min)	110.2 ±5.03	109.8 ±4.78	108.2 ±4.97	106.5 ±4.07
Cosm(ml/min)	3.21±0.62	3.21±0.69	2.98±0.64	2.74±0.62
C _{H₂O} (ml/min)	0.33±0.25	-0.01±0.03°	-0.05±0.03°	-0.09±0.04°
E _{Na} (µEq/min)	359.3 ±91.27	337.8 ±93.42	312.1 ±91.80°	299.5 ±90.32°
R _{Na} (%)	95.9 ±0.92	96.2 ±0.93	96.6 ±0.87	96.7 ±0.85
E _K (µEq/min)	48.1 ±3.87	46.6 ±2.14	48.3 ±4.20	47.0 ±5.32
R _K (%)	83.0 ±0.93	89.8 ±0.15	83.2 ±0.67	83.7 ±0.96

Means±S.E. from 5 experiments, Legends as in the previous tables.

Table VII—Effect of methoxyverapamil(0.6 µg/Kg/min) infused into a carotid artery on renal function in dog

Parameters	Control	0'–10'	10'–20'	20'–30'	30'–40'
Vol(ml/min)	3.57±0.54	2.47±0.56°	2.37±0.56°	2.37±0.55°	2.40±0.59°
GFR(ml/min)	57.4 ±1.63	56.2 ±2.50	55.3 ±2.63	57.8 ±2.24	56.9 ±2.77
RPF(ml/min)	111.2 ±10.20	105.2 ±9.75	104.5 ±9.92	108.1 ±9.82	108.9 ±13.14
Cosm(ml/min)	3.26±0.63	2.69±0.65°	2.77±0.65°	2.90±0.62°	2.88±0.61°
C _{H₂O} (ml/min)	0.31±0.27	-0.22±0.37°	-0.07±0.25°	-0.53±0.45°	-0.48±0.46°
E _{Na} (µEq/min)	364.6 ±35.71	298.7 ±29.14°	307.4 ±29.19°	208.7 ±23.37°	330.1 ±27.98
R _{Na} (%)	96.0 ±0.91	96.7 ±0.99	96.5 ±1.07	96.5 ±0.95	96.3 ±1.06
E _K (µEq/min)	49.1 ±3.91	47.0 ±5.93	48.4 ±5.51	54.0 ±4.18	53.0 ±5.23
R _K (%)	83.0 ±0.88	83.6 ±1.37	82.7 ±1.36	81.8 ±0.77	81.6 ±1.30

Mean±S.E. from 6 experiments. Legends as in previons Tables.

감소를 나타내었다.

Table V는 methoxyverapamil을 3배로 증량하여 1.5 µg/kg/min로 한쪽 신동맥내에 주입한 실험 5예를 종합하여 통계 처리한 것이다.

노랑을 보면 실험신에서의 10분간격으로 4기를 실험하였는데 각각 4.45±0.74, 4.43±0.55, 4.30±0.49와 4.12±0.63 ml/min이며 이것들은 대조치 2.00±0.23 ml/min에 비하며 2배 이상 증가 하였을 뿐만 아니라 통계적 유의성도 나타내었다.

이때는 methoxyverapamil 0.3 µg/kg/min을 주입한 실험(Table IV)에서와는 달리 실험신에서 GFR와

RPF가 증가하였다.

Cosm, E_{Na} 및 E_K의 증가와 R_{Na}와 R_K의 감소는 Table IV에서 나타난 결과와 동일 하였다. 또한 methoxyverapamil의 정맥내 투여시와 같은 양상이다.

경동맥내 Methoxyverapamil의 신장작용—Methoxyverapamil은 신장내에서의 직접 작용에 의하여 이뇨작용을 나타냄이 앞의 한쪽 신동맥내 실험에서 확인할 수 있었다. 나아가 methoxyverapamil의 중추적 작용 여부를 검토하기 위하여 methoxyverapamil을 경동맥내에 투여하여 신장기능에 미치는 영향을 관찰하였다.

Table VI은 methoxyverapamil을 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 를 경동맥내에 주입한 실험 5예를 종합한 것이다.

노량을 보면 대조치 $3.52 \pm 0.53 \text{ ml}/\text{min}$ 에서 처음 10분간은 $3.20 \pm 0.51 \text{ ml}/\text{min}$ 로써 유의성인 변화가 없었으나 두번째 10분 동안은 $2.93 \pm 0.52 \text{ ml}/\text{min}$ 로써 유의성인 감소를 나타내었고 세번째 10분간도 두번째 10분간 처럼 유의있는 노량 감소를 나타내었다. 이때의 시기능 변화를 보면 자유수 제거율(C_{H_2O})과 뇨중 Na^+ 의 배설량 (E_{Na})이 감소하였고 삼투질 제거율 (Cosm)은 감소 경향을 나타내었으나 유의성은 없었다.

Table VII은 methoxyverapamil의 투여량을 증가하여 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 를 경동맥내에 투입한 실험 6예를 종합한 것이다.

이때 노량의 변화는 methoxyverapamil 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 를 주입하였을 때와 같은 양상이었다. 즉 노량 감소를 나타냈으나 그 작용은 뚜렷하였다. 이때의 신기능도 같은 변화를 나타내었다. 다시 말하면 C_{H_2O} 와 E_{Na} 의 유의성인 감소는 물론 Cosm도 유의성인 감소 현상이 나타내었다. 그러나 GFR, RPF, 및 E_k 는 하등의 변화를 관찰할 수 없었다.

고 찰

Methoxyverapamil을 개의 정맥내에 주입하는 경우, 노량의 증가와 더불어 사구체여과율(GFR)과 신혈류량(RPF)이 증가하였고 뇨중 Na^+ 과 K^+ 의 배설량 (E_{Na} , E_k)의 증대와 신세뇨관에서의 Na^+ 과 K^+ 의 재흡수를 (R_{Na} , R_k)의 감소를 나타내었다. 또한 삼투질 제거율(Cosm)은 증가 하였으나 자유수 제거율(C_{H_2O})은 변화하지 않았다.

한쪽 신동맥내에 methoxyverapamil을 주입하는 경우, 주입신에 한한 이노작용을 나타내었고 이때의 신기능 변화는 정맥내 주입시와 같은 양상을 나타내었다.

경동맥내에 methoxyverapamil을 주입하는 경우, 노량의 감소와 더불어 C_{H_2O} 와 E_{Na} 및 Cosm의 감소를 나타내었다.

이상의 결과로 보아 methoxyverapamil은 개에서 신장에서의 직접적인 작용에 의한 이노 작용과 중추를 통한 항이노작용을 나타내는 것으로 사료된다.

Methoxyverapamil을 개의 정맥내 또는 신동맥내에

주입시 나타난 이노작용은 신혈류역학적 개선과 신세뇨관에서의 전해질 재흡수 억제에 의하여 나타나는 것으로 사료되었다. 일반적으로 신혈류역학(GFR, RPF)적 개선에만 의존하는 이노작용은 E_{Na} , E_k 의 증가는 나타나지만 R_{Na} 나 R_k 의 감소는 나타나지 않는다.¹⁴⁾ 그러나 본 실험에서는 R_{Na} 와 R_k 가 E_{Na} 와 E_k 의 증가와 반비례하여 감소하였다. 이런결과는 methoxyverapamil의 이노작용 기전이 신장에서의 혈류 역학적 개선에만 의존하지 않았다는 것을 의미하는 것이며 신세뇨관에서의 Na^+ 과 K^+ 의 재흡수 억제도 겸유하고 있다는 것이다.

나아가 신혈류 역학적 변화는 주로 Vas afferense의 수축에 기인하며 신세뇨관에서의 전해질 재흡수 장소는 근위 세뇨관인 것으로 생각된다.

그 이유로는 먼저 Vas afference의 확장되는 경우 GFR와 RPF가 동시에 증가하고 이의 수축은 GER와 RPF가 동시에 감소한다. 이런경우 여과분율(FF)은 어느 경우에도 변화가 없다. 그러나 Vas efferense가 확장하는 경우, RPF가 증가하고 GFR가 감소하므로 $\text{GFR}/\text{RPF} \times 100$ 으로 계산되는 FF는 감소하게 되고 이의 수축은 GFR의 증가와 RPF의 감소가 나타나므로 FF가 증가하게 된다. 따라서 본 실험의 결과 (Table II, III)에 나타난 것과 같이 FF가 증가 하였으므로 Vas efferense의 수축으로 평가하는 것이다.¹⁵⁾

다음 세뇨관에서의 전해질 재흡수가 억제되는 장소를 근위부라고 생각되는 이유를 고찰하여 보면 다음과 같다.^{14,16)} 뇨중에 배설되는 K^+ 는 전부 원위부에서 분비되는 것이며 이원위부에 Na^+ 의 부하가 증가되면 이 부위에 있는 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 교환 pump의 활성으로 K^+ 의 분비량도 증가하게되며 또한 이 부위에서 Na^+ 의 재흡수의 억제는 E_{Na} 는 증가하나 E_k 는 감소하게 된다. 이에 따라 K^+/Na^+ 는 감소하게 된다. 그러나 실험에서는 K^+/Na^+ 의 비가 전혀 변화하지 않았다 (Table II, V).

또한 원위부에서의 작용은 Cosm의 증가와 C_{H_2O} 의 감소가 나타난다. Henle's loop에서의 Na^+ 의 재흡수 억제는 Cosm의 증가 C_{H_2O} 의 감소가 나타나 K^+/Na^+ 에서는 변화를 나타내지 않는다. 따라서 노량의 증가와 더불어 E_{Na} 와 E_k 가 증대되고 Cosm와 C_{H_2O} 가 동시에 증가하는 경우 (Table V)는 근위부에서의 Na^+ 흡수 억제시에만 나타날 수 있는 현상이다.

그러나 본 실험의 Table III에서의 C_{H_2O} 의 감소와

Cosm의 증가와 더불어 K^+/Na^+ 비의 감소는 원위부라고 생각할 수 있는 가능성을 완전히 배제할 수 없는 결과이기도 하다. 그러나 methoxyverapamil의 개에서의 이뇨작용시 신세뇨관내의 작용점을 근위부라고 하는 것은 정맥내의 투여는 중추의 작용을 배제할 수 없고 이뇨작용도 신동맥내 투여시에 비할 때 뚜렷하지 않는점과 경동맥내 methoxyverapamil을 투여하였을 때 나타난 C_{H_2O} 의 감소와 더불어 항이뇨작용을 고려하여 볼때 정맥내의 methoxyverapamil에 의한 C_{H_2O} 의 감소는 신장내에서의 직접 작용에 의하여 나타나는 이뇨작용(Table IV, V) 기전의 일부로 평가하는 것 보다는 이뇨작용이 아닌 다른 작용 즉, 항이뇨작용의 기전으로 생각하는 것이 타당할 것으로 생각된다.

Methoxyverapamil의 이뇨작용이 내인성 물질이나 중추적인 신경을 통한 이차적인 작용이 아니라 신장내에서의 직접작용이라고 생각되어지는 근거로는 methoxyverapamil을 한쪽 신동맥내에 주입하였을 때 주입한 신장에서만 이뇨 작용을 나타냈을 뿐이고 다른쪽 신장에서는 아무런 변화를 관찰할 수 없었기 때문이다(Table IV, V) 신장내에서 직접적인 작용이 아니고 내인성 물질이나 중추성 신경을 통한 이뇨작용이라면 한쪽 신동맥내에 약물을 투여하는 경우 신장 작용이 전혀 나타나지 않거나(이런 경우는 투여량이 너무 적거나 신장에서 노의 배설이 너무 빨라서 약물이 유효한 양이 중추에 이행이 되지 않기 때문이다.) 약물을 주입하지 않은 다른 신장에서도 주입과 동일한, 그렇지 않으면 비슷한 정도의 이뇨작용이 나타나야 할 것이기 때문이다. 또한 신장에서의 직접작용과 중추적인 간접작용을 겸유하는 경우는 주입신에서 현저한 작용과 대조신에서의 완만한 작용이 나타난다. 그러나 본 실험에서는 다른쪽 신장에서의 완만한 이뇨작용도 나타나지 않고 오히려 통계적 유의성은 없지만 노량이 감소하는 양상이었다. 이 다른쪽 신장의 작용은 중추를 통한 작용으로 관주할 수 있다. 왜냐하면 경동맥내에 methoxyverapamil을 투여하였을 때 C_{H_2O} 의 감소와 더불어 노량의 감소가 나타났기 때문이다. 나아가 이 때의 항이뇨 작용이 C_{H_2O} 의 감소를 동반 하였으므로 이 항이뇨작용을 유도하는 내인물질로써 항이뇨 홀몬(ADH)인 vasopressin과 관련시켜 생각할 수 밖에 없다. vasopressin인 ADH는 뇌하수체에서 분비되어 혈관을 순환하는 반감기가 17-35분인 물질이다. 이 ADH는 V_1 과 V_2 라고 하는 두

종류 수용체와의 상호작용에 의하여 반응을 매개한다. ¹⁷⁾ V_1 수용체는 혈관평활근, 간세포 및 혈소판과 신장내의 일부 세포내에 존재한다.¹⁸⁾ 이런 수용체들은 phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate를 inositol-1,4,5-triphosphate와 diacylglycerol를 가수분해시키는 phospholipase C와 결합되어 있다. 이런곳에서의 ADH의 많은 세포작용은 Ca^{2+} 에 의하여 매개된다.¹⁹⁾ V_2 수용체에 비하여 ADH에 대한 친화력이 훨씬 크고 adenylylase를 활성화시키며 주로 신내의 집합관과 Henle's loop의 상행각에 있다.¹⁷⁾ 이런 V_1 과 V_2 수용체는 다같이 ADH의 신장작용 관여한다.^{20,21)} 이런 ADH를 개에 투여하는 경우, 노량의 감소와 더불어 C_{H_2O} 가 감소한다는 것과 신혈류역학적 변화에 아무런 영향이 없다는 것은 여러 사람의 실험결과에서 일치된 결과였다.²²⁻²⁴⁾

그러나 항이뇨작용과 더불어 E_{Na} 와 E_k 및 Cosm이 증가한다는 보고와^{22,23)} 그와는 달리 E_{Na} 와 Cosm가 감소한다는 보고도 있다.²⁴⁾ 따라서 본 실험에서 나타난 E_{Na} 와 Cosm의 감소 현상을 후자와 결부시킬 때는 methoxyverapamil의 중추성 항이뇨 작용을 이르는 내인성 물질이 ADH라고 생각 할 수 있으나 전자와 결부시켜 볼 때는 이를 인정 하기는 곤란하다. 그러므로 항이뇨작용은 내인성 물질로의 ADH라고 결론하기에는 혈중의 ADH농도 측정이 수반되어야 할 것으로 사료된다.

결 론

개의 정맥내에 methoxyverapamil을 bolus투여하는 경우 일과성인 노량증가 현상이 나타났다. 따라서 methoxyverapamil을 주입 형식으로 실험을 시행하였다.

Methoxyverapamil을 개의 정맥에 주입하는 경우 노량의 증가와 더불어 GFR와 RPF가 증가 하였고 E_{Na} 및 E_k 와 같이 Cosm의 증대를 나타내었으나 C_{H_2O} 는 불변 하였고 R_{Na} , R_k 는 감소하였다.

한쪽 신동맥내에 methoxyverapamil을 주입하는 경우 주입신에 한한 이뇨작용을 나타내었고 이때의 신기능 변화는 정맥내 주입시와 동일 하였다. 경동맥에 methoxyverapamil을 주입하는 경우 노량의 감소 더불어 Cosm, C_{H_2O} 와 E_{Na} 의 감소를 나타내었다.

이상의 결과로 보고 methoxyverapamil은 개에서

신장에서 직접적인 작용에 의한 이뇨작용과 중추를 통한 항이뇨작용이 있는 것으로 사료된다.

문 헌

- 1) Godfraind, T., Miller, R. and Wibo, M.: Calcium antagonism and calcium entry blockade, *Pharmacol. Rev.*, **38**, 321 (1986).
- 2) 고석태, 은종영, Nifedipine의 개 신장기능에 미치는 영향, *약학회지*, **31**, 376 (1987).
- 3) Ono, H., Kokubun, H. and Hashimoto, K.: Abolition by calcium antagonists of the autoregulation of renal blood flow. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **285**, 201 (1974).
- 4) Dietz, J.R., Davis, J.O., Freeman, R.H., Villareal, D. and Echten-Kamp, S.F.: Effects of intrarenal infusion of calcium entry blockers in anesthetized dogs. *Hypertension* **5**, 483 (1983).
- 5) Berkhin, E.B. and Curevich, V.V.: Effect of verapamil on kidney function, *Farmakol. Toksikol.*, **43**, 74 (1980).
- 6) Ishikawa, H., Matsushima, M., Matsul, H., Honjo, A., Hayashi, M., Shindo, T., Morifuji, T. and Okabayashi, M.: Effects of diltiazem hydrochloride (CRD-401) on renal hemodynamics of dogs. *Arzneim-Forsch./Drug Res.*, **28**, 402 (1978).
- 7) Funyu, T., Nigawara, K., Ohno, K., Hamada, W. and Yogihashi, Y.: Effects of benzothiazepine derivative (CRD-401) on blood pressure, excretion of electrolytes and plasma renin activity. *Clin. Ther.*, **3**, 456 (1981).
- 8) Kinoshita, M., Kusukawa, R., Shimono, Y., Motomura, M., Tomanaga, 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) 고석태, 허영근: Verapamil이 개의 신장 기능에 미치는 영향, *약학회지*, **35**, 85 (1991).
- 10) Brown, B. and Churchill, P.: Renal effects of methoxyverapamil in anesthetized rats, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **225**, 372 (1983).
- 11) Philips, R.A.: In *Quantitative Clinical Chemistry*, Vol. 2 Methods edited by J.P. Peters and D.D. Van Slyke, Baltimore Williams & Wilkins (1944).
- 12) 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 (1941).
- 13) Snedecor, G.W. and Cochran, W.G.: *Statistical Methods*, Iowa State Univ., Press, 7th ed. (1980).
- 14) Pitts, R.F.: *Physiology of the Kidney and Body Fluids*, Year Book Medical Publ., Chicago, 3rd. ed. (1974).
- 15) Valtin, H.: *Renal Function: Mechanisms preserving fluid and solute balance in health*, Tittle, Brown Co., Boston, p. 87 (1974).
- 16) Suki, W., Rector, E.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).
- 17) Gilman, A.G., Rall, T.W., Nies, A.S. and Tayler, P.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th Ed., pp. 736-737 (1991).
- 18) Michell, R.H., Kirk, C.J. and Billah, M.M.: Hormonal stimulation of phosphatidylinositol breakdown with particular reference to the hepatic effects of vasopressin. *Biochem. Soc. Trans.*, **7**, 861 (1979).
- 19) Gilman, A.G., Rall, T.W., Nies, A.S. and Tayler, P.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th ed., pp. 39-40 (1991).
- 20) Edwards, R.M., Trizna, W. and Kinter, L.B.: Renal microvascular effects of vasopressin and vasopressin antagonists. *Am. J. Physiol.*, **256**, F 274 (1989).
- 21) Margolis, B., Angel, J., Kremer, S. and Skorechi, K.: Vasopressin action in the kidney-overview and glomerular actions, In, "Vasopressin: Cellular Integrative Function," (Cowley, A.W., Jr., Liard, J.F. and Ausiello, D.A. eds., Raven Press, New York, pp. 97-106 (1988).
- 22) Rocha, E., Silva, M., Jr., and Malnic, G.: Release of antidiuretic hormone by bradykinin, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **146**, 24 (1964).

- 23) Zweig, S.M., Ettinger, B. and Earloy, L.E.: Mechanism of antidiuretic action of chloropropamide in the mammalian kidney. *Am. J. Physiol.*, **221**, 911 (1971).
- 24) 조두훈: 개의 신장 기능에 미치는 chloropropamide의 영향, 전남의대잡지, 7, 129 (1970).