

## 나프록센의 항이뇨작용 기전

고석태\* · 이한구 · 유강준

조선대학교 약학대학

(Received May 24, 1995)

### Mechanism of Naproxen-Induced Antidiuretic Response in Dog

Suk Tai Ko\*, Han Koo Lee and Kang Jun Yu

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

**Abstract**— This study was attempted to investigate the mechanism of retention of sodium and water by naproxen which is a drug among nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs. Naproxen, when given intravenously in doses ranging from 30 mg to 100 mg/kg, elicited antidiuresis accompanied with the decrease of osmolar clearance( $C_{osm}$ ) and amounts of sodium excreted in urine( $E_{Na}$ ), with the increase of sodium reabsorption rate in renal tubule( $R_{Na}$ ) and ratio of potassium against sodium ( $K/Na$ ). Naproxen infused into a renal artery in doses ranging from 1.0 mg to 3.0 mg/kg/min produced both diuretic action in infused kidney and antidiuretic action in control kidney. Naproxen injected into carotid artery in doses ranging from 10.0 mg to 30.0 mg/kg exhibited antidiuretic action. Changes of renal function in the circumstances of above two antidiuresis were the same with aspect of intravenous naproxen. Antidiuretic action of naproxen injected into carotid artery was not affected by renal denervation, was blocked by pretreatment with i.v. arachidonic acid, prostaglandin precursor, or i.v. indomethacin, cyclooxygenase inhibitor. Naproxen injected into carotid artery abolished the diuretic action of i.v. spironolactone, aldosterone antagonist, and i.v. spironolactone blocked the antidiuretic action of naproxen given into carotid artery. The results suggest that naproxen produced antidiuresis, and sodium and water retention through the central system, the mechanism being related to the prostaglandin biosynthetic inhibition and aldosterone like action.

**Keywords** □ Naproxen, NSAIDs, antidiuretic mechanism.

염증은 침입한 유기체(organism)의 공격으로 부터 몸을 보호하기 위한 중요한 기전으로 보통 항원 즉 바이러스, 세균, 원충 또는 곰팡이 혹은 외상에 의하여 일어난다. 염증으로 인한 세포파괴는 세포막에 대한 작용을 통하여 백혈구로부터 lysosome 효소를 유리시킨다. 이때 arachidonic acid로 부터 cyclooxygenase 작용에 의하여 유도되는 prostaglandins과 histamine 및 kinin류가 염증을 일으키는 인자로 알려져 있다. 또한 cyclooxygenase는 arachidonic acid를 짧지만 생리적 활성인 cyclic endoperoxides로 변환시키고 다시 재빨리 prostaglandin과 thromboxane으로 변화시킨다.

Lipoxygenase는 arachidonic acid를 leukotrienes로 변환시키는 효소이다. Leukotrienes는 호산구, 호중구 및 다식세포에 대하여 강력한 화학주화성(chemotactic) 효과를 갖고 있으며 기관지 수축과 혈관 투과성을 촉진시킨다. 이러한 물질들이 염증을 일으키는 인자로 알려져 있다.<sup>1,2)</sup> 염증의 증상은 미세혈관에 창이 생기고 혈액성분이 간질내로 새어나가며 백혈구가 염증조직으로 이동해가는 것이다. 따라서 홍반, 부종, 압통 또는 통각과민과 동통등이 나타난다. 이와같은 염증을 치료하는 약물로는 비스테로이드성 소염제(NSAIDs: nonsteroidal antiinflammatory drugs)가 주로 쓰이는데 이 비스테로이드성 소염제는 여러가지가 있다. 이중 propionic acid계가 새로운 NSAIDs라고

\*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

볼 수 있다. 이러한 propionic acid계중에서 naproxen(*d*-2-(6-methoxy-2-naphthyl) propionic acid)은 경구투여시 안전하게 흡수되며 반감기는 비교적 길다.<sup>3)</sup> 이 NSAIDs의 대부분은 prostaglandin의 생성을 억제한다고 알려져 있다. 동시에 prostaglandin이 염증과 열병을 일으키는데 관여한다는 보고가 있다.<sup>4,5)</sup> 이런 autacoids의 생합성 억제제가 NSAIDs의 임상적 작용을 설명할 수 있다는 가설을 뒷받침하는 것이다.<sup>2)</sup> 이어서 계속된 여러 연구자들에 의하여 손상된 세포로부터 prostaglandin이 유리되고 이 유리된 prostaglandin이 염증을 유발한다는 발견<sup>3,5)</sup>은 이런 견해를 확고히 하였다. 그러나 NSAIDs는 염증에 관여하는 leukotrienes와 같은 eicosanoids의 형성은 억제하지 못하며 기타 다른 많은 염증매개체의 합성에도 영향을 미치지 못한다.<sup>2,5)</sup> 이런 염증 치료에 사용되어지고 있는 NSAIDs는  $\text{Na}^+$ 와 수분의 저류를 나타낸다.<sup>6)</sup> 이  $\text{Na}^+$ 와 수분저류의 기전은 다양하다. 즉 prostaglandin은  $\text{Na}^+$ 배설홀몬으로 고려되어지기도 한다.<sup>7)</sup> 사람과 동물에 전신적으로 또는 직접적으로 신동맥내에 prostaglandin을 주입하면 현저한  $\text{Na}^+$ 배설의 증가가 나타난다.<sup>8-11)</sup> 또한 적출한 토끼의 세뇨관의 연구에서도 prostaglandin 또는 집합관에서의  $\text{Na}^+$ 의 이동과 Henle's loop의 상행각 수질부에서의  $\text{Cl}^-$ 의 능동적 이동을 억제하게 된다. 이런 결과는 NSAIDs의 항이노 효과가 prostaglandin의 생합성 억제에 의하여 매개될 가능성을 뜻하는 것이다. 또한 prostaglandin이 NSAIDs에 의하여 억제되었을 때 자유수( $\text{CH}_2\text{O}$ )의 배설도 억제된다는 보고도 있다.<sup>12,13)</sup> 이외에 NSAIDs의  $\text{Na}^+$ 과 수분의 저류기전은 ADH(antidiuretic hormone)과의 관련설이 있는가<sup>14,15)</sup>하면 부신피질에서 분비되어 원위세뇨관에서  $\text{Na}^+$ -K(H) 교환 펌프내 작용을 활성화하는 광질대사 홀몬인 aldosterone과의 관련설도 있다.<sup>6)</sup> 따라서 이와같이 다양한 NSAIDs의  $\text{Na}^+$ 과 수분의 저류의 기전을 확실히 하고 나아가 이런 부작용의 경감방법을 규명하고자 비교적 반감기가 긴 propionic acid계의 naproxen을 본 실험에 사용하였으며 실험동물로는 개를 이용하였다.

### 실험방법

**약물 및 동물** - Naproxen sodium(Sigma, USA), arachidonic acid sodium(Sigma, USA), indo-

methacin HCl(Merk Sharph Dohme, Germany), spironolactone(Sigma, USA), creatinine anhydrous(Sigma, USA), *p*-aminohippuric acid(PAH, Sigma, USA), pentobarbital sodium(Entobar<sup>®</sup>한림제약)등으로 indomethacin HCl은 5% sodium carbonate용액의 최소량으로 용해시킨후 사용시 0.9% saline에 희석시켜 사용하였으며 이때 최종용액의 pH는 7.5정도였다. Spironolactone은 dimethyl sulfoxide(DMS)의 극소량에 용해시켜 사용하였으며 pentobarbital sodium은 Entobar<sup>®</sup>주사제를 그대로, 기타 약물은 0.9% saline에 용해시켜 사용하였다. 실험동물은 체중 8~15 kg의 자웅잡견을 사용하였다.

**동물실험** - 실험동물은 실험전일부터 단식시켰으나 물은 자유로히 섭취하도록 하였다. 마취는 pentobarbital sodium을 35.0 mg/kg, i.v.로 투여하였고 필요에 따라 실험중 추가 투여하였다. 마취된 개는 동물고정대에 배위로 고정하여 호흡을 용이하게 하기 위하여 기도내에 endotracheal tube를 넣어서 고정하고 주입액의 주입과 정맥내의 약물투여는 상지정맥을 이용하였으며 주입액의 주입은 peristaltic pump를 사용하였다. 집뇨는 고정한 개를 정중절개하여 양측수뇨관에 삽입고정한 polyethylene (P. E.)관을 통하여 하였다. 한쪽 신동맥내의 약물투여는 양측수뇨관에 삽입고정한 PE관을 따로 집뇨토록 하고 개를 측위위로 재고정하고 좌측절개하여 좌측신동맥을 노출시킨후 구상으로 구부린 23 gauge 주사침을 PE관으로 Harvard 주입 pump와 연결한 다음 신동맥내에 천자 삽입하여 18 ml/hr의 속도로 생리식염수를 계속 주입하여 주사침이 막히지 않도록 하였다. 약물투여는 약액과 교환하여 주입하거나 소형주사기로 PE관을 통하여 주사하였다. 한쪽의 경동맥내에 약물투여는 경부를 절개하여 경동맥을 노출시킨후 신동맥내에 약물을 주입할때와 같이 Harvard pump에 연결된 구상으로 구부린 주사침을 경동맥내 천자하여 생리식염수를 주입하되 이때는 12 ml/hr의 속도로 하였다. 한쪽 신장의 신경계거는 Elsa등의 방법<sup>16)</sup>에 따라 한쪽 신동맥내 약물투여시처럼 좌측신동맥을 노출시킨후 신 pedicle주위의 조직을 분리한 다음 육안으로 볼 수 있는 모든 신경을 절단하고 얇은 막(aventitia)를 완전히 벗긴후 무수알콜로 만든 10% phenol용액을 흠뻑 적신 탈지면으로 신동맥의 주위를 약 20분동안 피복하여 신신경의 기능을 제거하였다. 10% phenol로 피복이 끝난 후에는 0.9% 식염수로

여러번 세척하였다. Clearance (creatinine, PAH)는 일정한 혈중농도에 일시에 도달하도록 초회량을 투여한 후 곧이어 뇨중에 배설되는 만큼 주입액에 첨가하여 계속 주입하였으며 매 clearance 중간에 대퇴동맥에 heparin-saline으로 채워서 삽입 고정하여둔 PE관을 통하여 채혈하여 곧 원침한 다음 혈장을 분리하여 냉장 고에 보관하였다가 뇨와 함께 분석에 사용하였다.

**Clearance 물질의 분석방법** - creatinine은 Phillips의 방법,<sup>17)</sup> PAH는 Smith등의 방법<sup>18)</sup>에 준하였고 Na와 K은 flame photometer로 osmolarity는 osmometer로 측정하였다. 계통적 유의성의 검사는 대조치로부터의 변동을 Student's paired "t" test로 하였다.<sup>19)</sup>

## 결 과

**정맥내 naproxen의 신장작용** - 생리식염수 일정량을 주입하여 뇨량이 일정하게 유출되었을때 두번의 대조기를 거친후 naproxen을 투여하여 나타나는 신장기능의 변화를 대조기의 신장기능과 비교 검토하였다.

Table I은 naproxen 30.0 mg/kg을 정맥내에 투여한후 신장기능의 변화를 관찰한 실험 6례를 종합하여 통계처리한것이다. naproxen 30.0 mg/kg. i.v.에서 뇨량을 비롯하여 전 신장기능에 하등의 영향을 관찰할 수 없었으나 신혈류량(RPF)만이 뚜렷한 감소현상을

나타내었다. 즉 대조치 123.0±8.81 ml/min의 RPF가 96.9±9.71, 85.2±9.38과 98.0±6.62 ml/min로 감소하였을 뿐 아니라 통계적 유의성도 나타내었다.

Table II는 naproxen을 3배로 증량하여 100.0 mg/kg.i.v.로 투여한 실험 6례를 종합한것이다. 뇨량은 2.61±0.27 ml/min 에서 Naproxen 투여후 감소하기 시작하여 네번째기에서는 1.25±0.20 ml/min 까지 감소하였다. naproxen투여후 첫번째기와 두번째기에서는 뇨량의 감소경향을 나타내었으나 유의성은 없었고 세번째기는 각각 1.58±0.27 ml/min로 유의성인 감소를 나타내었으며 네번째기에선 더욱 뚜렷한 의의 있는 감소현상이 나타났다. 이때의 신기능변화를 보면 사구체여과율(GFR)은 별다른 변화를 관찰할 수 없었으나 신혈류량(RPF)은 뚜렷한 감소현상이 여전히 나타났다. 기타 삼투질 제거율(Cosm)과 뇨중 Na<sup>+</sup>과 K<sup>+</sup>(E<sub>Na</sub>, E<sub>K</sub>)의 감소와 신세뇨관에서의 Na<sup>+</sup>과 K<sup>+</sup>의 재흡수율(R<sub>Na</sub>, R<sub>K</sub>)의 증대가 나타났고 이런 감소와 증가는 뇨량의 감소기에서 나타났으며 이때 K/Na비의 뚜렷한 증가현상을 관찰할수 있었다. E<sub>Na</sub>의 경우 대조치 391.7±33.15 μEq/min에서 세번째기와 네번째기에서 각각 278.5±43.56와 238.8±40.32 μEq/min로 감소하였으며 R<sub>Na</sub>는 94.9±0.91%의 대조치에 비하여 96.2±1.18과 96.6±1.18%로 증대하였다.

**한쪽 신동맥내의 naproxen의 신장작용** - 정맥내 naproxen의 항이뇨작용이 신장내의 직접작용인지 내인

**Table I** - Effect of naproxen(30.0 mg/kg) given into the vein on renal function in dog

Time(min)	Control	0'-10'	10'-20'	20'-30'
Vol (ml/min)	2.61±0.27	2.85±0.34	2.58±0.30	2.49±0.31
GFR (ml/min)	55.5±3.16	54.0±2.35	53.0±1.61	52.8±1.82
RPF (ml/min)	123.0±8.81	96.9±9.71*	85.2±9.38*	98.0±6.62*
Cosm(ml/min)	3.65±0.42	3.96±0.56	3.66±0.55	3.47±0.53
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	-1.04±0.30	-1.11±0.39	-1.08±0.37	-0.98±0.39
E <sub>Na</sub> (μEq/min)	391.7±33.1	444.6±44.26	410.0±43.06	374.6±40.17
R <sub>Na</sub> (%)	94.9±0.91	94.5±1.02	94.7±3.47	95.4±2.35
E <sub>K</sub> (μEq/min)	57.0±5.08	64.6±6.32	55.3±3.47	58.2±3.70
R <sub>K</sub> (%)	78.9±0.92	76.1±2.31	79.2±0.99	77.9±1.45
K/Ka(%)	14.6±1.50	14.5±1.55	13.5±1.48	15.5±1.76

Mean±S.E. from 6 experiments. Abbreviation: Vol: Urine flow rate. GFR: Glomerular filtration rates calculated by creatinine clearance. RPF: Renal plasma flows calculated by p-aminohippuric acid clearance. Cosm and C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>: Clearance of osmolar substance and free water, resp. E<sub>Na</sub> and E<sub>K</sub>: Amounts of sodium and potassium excreted in urine, resp. R<sub>Na</sub> and R<sub>K</sub>: Reabsorption rates of sodium and potassium in renal tubules, resp. Asterisks indicate the significant changes as compared with corresponding control values (P<0.05).

**Table II** — Effect of naproxen(100.0 mg/kg) given into the vein on renal function in dog

Time(min)	Control	0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'
Vol(ml/min)	2.61±0.27	2.25±0.28	1.95±0.28	1.58±0.27*	1.25±0.20*
GFR(ml/min)	53.5±3.16	50.6±3.56	49.8±3.27	48.2±1.93	48.0±1.66
RPF(ml/min)	123.0±8.81	88.9±4.67*	84.2±5.06*	82.2±4.16*	85.8±5.51
Cosm(ml/min)	3.65±0.42	3.68±0.56	3.23±0.60	2.68±0.63*	2.41±0.51*
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	-1.04±0.30	-1.43±0.23	-1.28±0.23	-1.10±0.28	-1.16±0.24
E <sub>Na</sub> (μE <sub>q</sub> /min)	391.7±33.15	404.8±45.24	361.2±45.85	278.5±43.51*	238.8±40.32*
R <sub>Na</sub> (%)	94.9±0.91	94.5±1.25	95.3±1.18*	96.2±1.18*	96.6±1.18*
E <sub>K</sub> (μE <sub>q</sub> /min)	57.0±5.08	79.1±8.94	59.9±5.87	48.7±1.41*	44.2±3.02*
R <sub>K</sub> (%)	78.9±0.92	68.6±3.65*	75.8±1.97*	80.0±1.41*	81.0±1.01*
K/Ka(%)	14.6±1.50	19.5±1.79*	16.6±1.71*	17.6±2.35*	18.5±3.07*

Mean±S.E. from 6 experiments. Legends are the same as in Table I.

성 원인에 의한 이차적 작용인가를 검토하기 위하여 한 쪽 신동맥내에 naproxen을 투여하여 나타나는 신기능 변화를 대조신의 기능변화와 비교 관찰하였다.

Table III은 한쪽 신동맥내에 naproxen 1.0 mg/kg/min을 주입한 실험6례를 종합한 것이다. 실험신(L)의 경우 뇨량의 변화를 관찰할수 없었으나 대조신(R)에는 뇨량의 감소현상이 나타났다. 대조신에서의 신장기능의 변화는 정맥내의 투여시의 naproxen과 같은 양상이었다. 다시 말하면 GFR의 불변과 RPF의 감소, E<sub>Na</sub>의 감소와 R<sub>Na</sub>의 증가등이 다 뇨량의 경우 대조신에서의 대조치 1.68 0.19 ml/min에서 첫번째기부터 세번째기까지 각각 1.49±0.12, 1.38±0.15와 1.25±0.13 ml/min으로써 첫번째기의 감소는 유의성이 없었으나 두번째기와 세번째기에서의 감소는 유의성이었다. E<sub>Na</sub>는 192.1±15.47 μE<sub>q</sub>/min에서 뇨량감소기인 두번째와 세번째기에서 각각 165.5±21.67과 162.5±18.83 μE<sub>q</sub>/min로 유의성인 감소가 나타났다. 또한 K/Na의 비는 뇨량감소기에서 유의성인 증가를 나타내었다. RPF는 실험신에서도 감소현상이 나타났다.

Table IV는 naproxen을 증량하여 3.0 mg/kg/min로 한쪽 신동맥내에 주입하였을때 실험신(L)에서는 뇨량의 증가현상, 대조신(R)에서는 뇨량의 감소현상이 뚜렷하게 나타났다. 이때 신기능의 변화를 보면 실험신의 경우 뇨량의 증가와 비례하여 E<sub>Na</sub>와 E<sub>K</sub>의 증가와 R<sub>Na</sub>와 R<sub>K</sub>의 감소가 나타났고 대조신의 경우 정맥내 투여의 naproxen의 경우와 같이 E<sub>Na</sub>의 감소와 R<sub>Na</sub>의 증대가 나타났으며 K/Na비는 실험신에서는 감소의 경향이 있으나 대조신에서는 유의성인 증가현상이 나타

났다. 그러나 RPF만은 양쪽 신장에서 다같이 감소하였음을 관찰하였다. 뇨량의 경우 실험신(L)에서 첫번째기부터 네번째기까지 각각 2.35±0.15, 2.58±0.16, 2.14±0.17과 2.30±0.16 ml/min으로써 대조치 1.84±0.17 ml/min에 비하여 전기에 다같이 유의성인 증가현상인 반면 대조신에서는 1.23±0.1, 1.04±0.11, 0.58±0.07과 0.75±0.09 ml/min을 나타내어 대조치 1.68±0.19 ml/min에 대한 뚜렷한 감소현상이었다. E<sub>Na</sub>의 경우 실험신에서는 대조치 191.4±13.87 μE<sub>q</sub>/min에서 313.0±21.52, 349.5±20.67, 303.4±23.07과 317.9±16.73 μE<sub>q</sub>/min를 나타내었다. 이런 결과는 유의성인 증가현상이었다. 대조신에서는 대조치 192.1±15.47 μE<sub>q</sub>/min에 이어서 161.4±17.16, 143.4±16.18, 89.9±10.25와 112.1±12.57 μE<sub>q</sub>/min로 나타났다. 이런 결과 역시 통계적으로 유의성인 감소현상이었다. K/Na의 경우 대조신에서는 13.4±1.66%의 대조치에 비하여 17.1±1.22, 18.3±1.23과 27.5±1.63과 20.0±1.42%로 증가하였다. 그러나 실험신에서 감소의 경향을 나타냈으므로 유의성은 없었다.

**경동맥내 naproxen의 신장작용** - 한쪽 신동맥내에 naproxen을 주입하였을때 실험신에선 이뇨, 대조신에서는 항이뇨와 더불어 Na<sup>+</sup>저류현상(E<sub>Na</sub>의 감소)이 나타났으므로 Na<sup>+</sup>저류현상을 야기하는 곳은 신장이 아니고 중추임이 분명하므로 이를 확인하기 위하여 경동맥내에 naproxen을 투여하여 나타나는 신기능의 변화를 관찰하였다.

Table V는 naproxen 10.0 mg/kg을 경동맥내에 bolus로 투여한 실험 6례를 종합한것이다. Table V에

**Table III** — Effect of naproxen(1.0 mg/kg/min) infused a renal artery on renal function in dog

Time(min)		Control	0'-10'	10'-20'	20'-30'
Parameter	E				
	C				
Vol(ml/min)	E	1.84±0.17	1.89±0.21	1.88±0.30	1.83±0.28
	C	1.68±0.19	1.49±0.12	1.38±.15*	1.25±0.13*
GFR(ml/min)	E	21.8±2.66	22.3±4.23	21.0±3.78	20.6±3.15
	C	24.4±3.09	24.1±4.40	23.0±3.97	21.9±3.49
RPE(ml/min)	E	40.0±5.47	37.9±2.86*	37.4±2.79*	37.4±2.79*
	C	46.9±4.25	41.0±3.80	33.8±3.12	33.8±3.12
Cosm(ml/min)	E	1.64±0.17	1.88±0.31	1.87±0.33	1.78±0.29
	C	1.61±0.21	1.45±0.25	1.53±0.32	1.41±0.28
CH <sub>2</sub> O(ml/min)	E	0.21±0.20	0.01±0.16	0.01±0.13	0.05±0.14
	C	0.07±0.19	0.04±0.16	-0.15±0.14	-0.16±0.12
E <sub>Na</sub> (μE <sub>q</sub> /min)	E	191.4±13.87	234.8±21.73	231.4±21.37	228.3±19.07
	C	192.1±15.47	173.8±17.29	165.5±21.67*	162.5±18.83*
R <sub>Na</sub> (%)	E	94.0±0.67	92.8±0.85	92.6±0.86	92.6±0.72
	C	94.0±0.54	95.0±0.54	95.6±0.81*	95.5±0.73*
E <sub>K</sub> (μE <sub>q</sub> /min)	E	25.0±4.10	29.7±6.86	31.1±7.60	29.7±7.15
	C	24.4±4.03	25.2±5.26	28.0±6.72	26.9±6.60
R <sub>K</sub> (%)	E	76.7±3.07	72.9±4.43	71.6±5.98	72.9±5.44
	C	79.6±2.68	78.8±3.11	77.8±4.28	76.7±5.09
K/Na(%)	E	13.0±0.98	12.1±1.15	12.1±1.44	11.8±1.65
	C	13.4±1.66	14.5±1.13	16.9±1.21*	16.7±1.18*

Mean±S.E. from 6 experiments. E and C: Experimental and control kidney, resp. Legendas are the same as in Table I.

**Table IV** — Effect of naproxen(3.0 mg/kg/min) infused into a renal artery on renal function in dog

Time(min)		Control	0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'
Parameter	E					
	C					
Vol(ml/min)	E	1.84±0.17	2.35±0.15*	2.58±0.16*	2.14±0.17*	2.30±0.16*
	C	1.68±0.19	1.23±0.12*	1.04±0.11*	0.58±0.07*	0.75±0.09*
GFR(ml/min)	E	21.8±2.66	21.0±2.93	20.8±3.21	20.2±3.97	21.2±4.10
	C	24.4±3.09	23.5±3.32	22.0±1.91	21.0±1.53	19.9±1.87
RPE(ml/min)	E	52.0±4.72	36.7±2.59	36.7±2.64	31.3±2.09	32.8±2.41
	C	52.5±4.15	39.1±2.47	31.2±3.71	31.9±1.83	31.7±1.99
Cosm(ml/min)	E	1.64±0.17	2.37±0.31	2.62±0.30*	2.28±0.32*	2.40±0.29*
	C	1.61±0.21	1.47±0.26	1.28±0.25	0.87±0.17	1.00±0.22
CH <sub>2</sub> O(ml/min)	E	0.21±0.20	-0.02±0.13	-0.05±0.11	-0.14±0.06	-0.10±0.08
	C	-0.07±0.19	-0.20±0.12	-0.24±0.10	-0.30±0.08	-0.25±0.07
E <sub>Na</sub> (μE <sub>q</sub> /min)	E	191.4±13.87	313.0±21.52*	349.5±20.67*	303.4±23.07*	317.9±16.73*
	C	192.1±15.47	161.4±17.16*	143.4±16.18*	89.9±10.25*	112.1±12.57
R <sub>Na</sub> (%)	E	94.0±0.67	89.8±0.91*	87.9±1.38	88.2±2.11*	88.4±1.77*
	C	94.8±0.54	95.7±0.55*	95.8±0.56*	97.1±0.47*	96.4±0.32
E <sub>K</sub> (μE <sub>q</sub> /min)	E	25.0±4.10	34.9±3.70	39.6±4.54*	33.6±3.65*	35.3±3.74*
	C	24.4±4.03	28.0±6.71	26.6±6.38	21.1±4.57	24.5±3.52
R <sub>K</sub> (%)	E	76.7±3.07	68.3±4.82*	63.3±6.20*	65.9±6.10*	66.5±3.52
	C	79.6±3.07	77.5±4.50	76.6±4.53	80.4±3.17	66.5±5.59*
K/Na(%)	E	13.0±0.98	10.4±1.38	10.5±1.61	10.6±1.79	10.5±1.71
	C	13.4±1.66	17.1±1.22*	18.3±1.23*	23.9±1.82*	27.7±2.83*

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

서 나타남과 같이뇨량은 두번째와 세번째기에서 감소의 경향을 나타내었으나 유의있는 결과는 아니었으며 전반적인 신기능변화는 관찰할수 없었다. K/Na의 경우뇨량이 감소의 경향을 나타내는 기인 두번째기와 세번째기에서 증가의 경향을 나타내었다.

Table VI은 naproxen을 증량하여 30.0 mg/kg비로 경동맥내에 bolus로 투여한 실험 6례를 종합한것이다. 이 결과는 정맥내의 naproxen 100.0 mg/kg를 bolus로 투여한 결과와 아주 유사하게 나타났다.뇨량의 경우  $3.16 \pm 0.29$  ml/min의 대조치에 대하여 첫번째기는  $2.70 \pm 0.22$  ml/min로 감소의 경향만을 나타내었으나 두번째기부터 네번째기까지의뇨량은 각각  $2.39 \pm 0.22$ ,  $2.29 \pm 0.19$ 와  $2.24 \pm 0.18$  ml/min로 통계적인 유의성 감소를 나타내었다. 이때의 신기능변화를 보면뇨량의 감소기에  $E_{Na}$ 와  $E_K$ 의 감소  $R_{Na}$ 와  $R_K$ 의 증대현상이나

타났다. 또한 K/Na도 증가하였음을 관찰하였다. RPF는뇨량의 감소와 관계없이 전 실험기간동안 감소하였음을 관찰하였다.

**경동맥내 naproxen의 항이뇨작용에 대한 신신경제거의 영향** - naproxen의 항이뇨작용은 증추를 통한 작용이 분명하므로 이 항이뇨작용 기전이 내인성물질에 의한것인지 또는 신경을 통한것인지를 검토하기 위하여 한쪽 신동맥의 신경을 제거한 후 naproxen을 경동맥내 투여하여 나타남 신장기능변화를 신경을 제거하지않은 정상신장의 기능변화를 비교 관찰하였다.

Table VII은 한쪽 신신경 제거후 naproxen 10.0 mg/kg을 경동맥내에 bolus로 투여한 실험 6례를 종합한것이다.뇨량의 경우 신경제거신인 실험신에서뇨량의 감소현상이 유의있게 나타났으나 대조신의 경우뇨량의 감소경향을 나타내었을 뿐 유의성은 없는 결과를

**Table V** — Effect of naproxen(10.0 mg/kg) given into carotid artery on renal function in dog

Time(min) \ Parameter	Control	0'-10'	10'-20'	20'-30'
Vol(ml/min)	3.16±0.29	3.00±0.38	2.66±0.41	2.71±0.43
GFR(ml/min)	41.0±4.19	42.7±4.08	40.9±4.88	42.9±4.40
RPF(ml/min)	10.2±8.21	94.3±8.65	96.2±9.80	101.0±7.68
Cosm(ml/min)	3.76±0.51	3.69±0.61	3.50±0.54	3.43±0.50
$C_{H_2O}$ (ml/min)	-0.60±0.42	-0.69±0.41	-0.84±0.34	-0.72±0.32
$E_{Na}$ ( $\mu E_q$ /min)	448.0±38.26	54.9±46.85	420.5±42.64	413.0±38.84
$R_{Na}$ (%)	93.0±1.08	93.2±1.33	93.3±1.27	93.8±1.05
$E_K$ ( $\mu E_q$ /min)	50.2±4.43	51.2±5.66	48.6±5.49	50.4±5.51
$R_K$ (%)	7.8±4.41	75.2±5.77	74.7±5.88	74.9±5.69
K/Na(%)	12.9±1.92	1.7±3.04	14.3±3.57	1.6±3.61

Mean±S.E. from 6 experiments. Legends are the same as in Table I.

**Table VI** — Effect of naproxen(30.0 mg/kg) given into carotid artery on renal function in dog

Time(min) \ Parameter	Control	0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'
Vol(ml/min)	3.16±0.29	2.70±0.22*	2.39±0.22*	2.29±0.19*	2.24±0.18*
GFR(ml/min)	41.0±2.09	41.0±2.34	39.5±1.05	41.1±1.86	42.2±2.42
RPF(ml/min)	102.2±8.21	81.8±9.96*	80.9±10.15*	88.2±10.27	91.4±9.97*
Cosm(ml/min)	3.76±0.51	3.50±0.49	3.07±0.43	2.93±0.39*	2.93±0.37*
$C_{H_2O}$ (ml/min)	-0.60±0.42	-0.80±0.32	-0.69±0.29	-0.64±0.28	-0.69±0.30
$E_{Na}$ ( $\mu E_q$ /min)	448.0±38.26	426.4±38.42	364.8±34.00	338.5±30.25*	334.1±28.20*
$R_{Na}$ (%)	93.0±1.08	93.2±0.98	94.0±0.88*	94.7±0.70*	946.8±0.75*
$E_K$ ( $\mu E_q$ /min)	50.2±4.43	50.3±4.63	45.5±5.88*	43.8±5.11*	45.3±4.34*
$R_K$ (%)	74.8±4.41	73.6±5.22	76.4±5.51	77.5±5.19	76.1±5.42
K/Ka(%)	11.2±1.92	11.7±1.64	12.5±1.65	13.9±1.98*	13.6±2.18*

Mean±S.E. from 6 experiments. Legends are the same as in Table I.

나타내었다. 이때의 신기능의 변화는 실험신에서 뇨량의 감소와 비례하여  $E_{Na}$ 의 감소와  $R_{Na}$ 의 증대 및  $K/Na$ 의 증가를 나타내었다. 대조신에서는 별다른 변화를 관찰할수 없었다.

Table VIII은 naproxen을 증량하여 30.0 mg/kg를 한쪽 신신경제거후 경동맥내에 bolus로 투여한 실험 6례를 종합한것이다. 뇨량의 경우, 양쪽 신장에서 다같이 유의성인 감소현상을 나타내었으나 실험신에서의 그 감소현상이 더욱 현저하였다. 감소현상을 살펴보면 실험신에서의 첫번째기부터 네번째기까지 감소율은 각각 56.0, 57.2, 59.1 및 52.2%로 감소한데 비하여 대조신은 각각 71.9, 72.6, 64.3 및 55.8%로 감소하였다. 이때의 신기능의 변화는 양측에서 다같이  $E_{Na}$ 의 감소와  $R_{Na}$ 의 증대를 나타내었으며  $K/Na$ 도 증대되었다. 이때  $E_{Na}$ 의 감소율도 뇨량의 감소율과 같은 비율로 감소하였다.

**경동맥내 naproxen의 항이뇨작용에 대한 Arachidonic acid의 영향** - naproxen의 중추성 항이뇨작용이 신경을 통한것이 아니고 내인성물질에 의하여 일어난다는 것이 앞의 신신경제거실험에서 확인되었으므로 내인

성물질이 어떤것인가를 검토하기 위하여 prostaglandins의 전구물질인 arachidonic acid을 주입한 상태에서의 naproxen의 신장작용을 검토하였다. 비스테로이드성 소염제(NSAIDs)의 소염작용기전이 prostaglandin의 합성억제에 있기 때문이다.

Table IX는 arachidonic acids을 전처리한 개에 naproxen 10.0 mg/kg를 bolus로 경동맥내 투여한 실험 6례를 종합한것이다. Table IX에 나타난 것처럼 경동맥투여의 naproxen에 의하여 신기능에 하등의 영향을 나타내지 않았다. 뇨량을 비롯한 GFR,  $E_{Na}$ ,  $R_{Na}$ 의 의있는 변화를 전혀 관찰할 수 없었다. 특히 모든 naproxen실험에서 감소현상을 나타내었던 RPF도 하등의 변화를 관찰할수 없었다.

Table X은 arachidonic acid로 전처리한 개에 naproxen 30.0 mg/kg를 bolus로 경동맥내 투여한 실험 6례를 종합한 것이다. 여기에서도 Table IX에서 나타난것과 같은 양상을 나타내었다. 뇨량은 전혀 변화를 일으키지 않았으며 다만  $E_{Na}$ 는 변화하지 않는 반면  $E_K$ 의 약간의 증가경향때문에  $K/Na$ 가 증가하였다. 또한 RPF가 뇨량의 변화와는 관계없이 감소하였음을 관찰

**Table VII** — Effect of renal denervation on renal action of naproxen(10.0 mg/kg) given into carotid artery in dog

Time(min)		Control	0'-10'	10'-20'	20'-30'
Vol(ml/min)	E	1.59±0.22	1.29±0.17*	1.14±0.11*	1.13±0.10*
	C	1.99±0.12	1.76±0.12		
GFR(ml/min)	E	21.3±2.78	20.2±2.40	21.1±2.57	21.3±2.99
	C	22.9±2.36	22.9±2.71	22.7±2.66	26.4±2.33
RPF(ml/min)	E	52.6±6.07	43.0±3.51	47.9±4.48	49.5±6.50
	C	52.6±4.86	46.4±4.69	48.9±4.81	48.9±6.15
Cosm(ml/min)	E	1.00±0.19	1.44±0.18	1.43±0.19	1.50±0.20
	C	2.13±0.10	2.05±0.12	2.07±0.20	2.09±0.19
$C_{H_2O}$ (ml/mm)	E	-0.10±0.18	-0.16±0.17	-0.30±0.16	-0.38±0.16
	C	-0.15±0.21	-0.29±0.21	-0.40±0.18	-0.44±0.16
$E_{Na}$ ( $\mu$ Eq/min)	E	258.2±12.44	164.7±1.5*	163.8±11.72*	162.2±11.24*
	C	274.2±12.44	258.4±11.79	261.7±21.65	265.0±25.14
$R_{Na}$ (%)	E	89.0±4.44	94.2±1.16*	94.7±0.70*	94.5±0.61*
	C	90.5±0.72	92.1±0.68	92.2±0.42	92.8±1.17
$E_K$ ( $\mu$ Eq/min)	E	27.9±2.29	25.7±2.08	26.3±2.16	27.0±2.20
	C	30.0±2.37	30.0±2.32	30.4±2.38	30.3±.24
$R_K$ (%)	E	72.6±4.42	73.9±5.04	74.8±4.41	74.0±4.6
	C	70.8±3.98	73.1±4.20	73.2±3.40	77.6±2.03
$K/Na$ (%)	E	10.8±1.53	15.4±1.71*	15.9±1.76*	15.5±1.78*
	C	10.9±1.68	11.7±1.75	11.8±1.77	12.3±2.29

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

**Table VIII**— Effect of renal denervation on renal action of naproxen(30.0 mg/kg) given into carotid artery in dog

Time(min)		Control	0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'
Parameters						
Vil(ml/min)	E	1.59±0.22	0.89±0.08*	0.91±0.09*	0.94±0.98*	0.83±0.10*
GFR(ml/min)	E	21.3±2.78	16.8±1.45	20.3±2.45	21.5±3.12*	18.7±2.11
	C	22.9±2.36	26.5±5.35	22.1±2.63	21.9±2.75	21.7±2.63
RPF(ml/min)	E	52.6±6.07	31.2±1.69*	35.9±4.39*	40.4±4.12*	34.4±1.94*
	C	52.0±4.86	46.9±10.32*	37.3±3.91*	40.8±5.255*	39.8±4.78*
Cosm(ml/min)	E	1.60±0.19	1.29±0.18	1.37±0.17	1.41±0.18	1.28±0.18
	C	2.13±0.10	2.16±0.28	1.92±0.10	1.81±0.17	1.71±0.16
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	E	-0.01±0.18	-0.40±0.12	-0.47±0.14	-0.47±0.14	-0.45±0.13
	C	-0.15±0.21	-0.73±0.23	-0.54±0.13	-0.53±0.11	-0.60±0.10
E <sub>Na</sub> (μE <sub>q</sub> /min)	E	258.2±12.44	151.3±11.19*	158.2±10.80*	164.6±11.09*	151.9±13.18*
	C	274.2±6.91	241.9±22.53*	237.8±18.17*	223.5±18.92*	208.1±18.46*
R <sub>Na</sub> (%)	E	89.0±2.24	94.0±0.76*	94.7±0.78*	94.6±0.89*	94.0±0.69*
	C	90.5±2.29	93.1±0.61*	93.0±0.31*	93.3±0.34*	93.5±0.26*
E <sub>K</sub> (μE <sub>q</sub> /min)	E	27.9±2.29	21.1±1.78	23.2±1.71	22.8±1.61*	20.8±1.36*
	C	30.0±4.73	39.5±3.68	28.2±2.01	25.3±2.04*	25.1±2.14*
R <sub>K</sub> (%)	E	72.6±4.42	73.8±5.44*	76.4±4.12*	77.2±4.49*	76.6±4.17*
	C	70.8±3.98	73.9±4.49*	74.8±3.52*	70.1±3.89*	76.1±4.17*
K/Na(%)	E	10.8±1.53	13.9±1.45*	15.3±1.45*	13.9±1.62*	13.7±1.83*
	C	12.1±1.68	13.8±2.42	11.9±1.61	11.3±1.61	10.0±1.95

Mean S.E. from 6 experiments. Legends are the same as in Table I and III.

**Table IX**— Effect of naproxen(10.0 mg/kg) given into carotid artery on renal function in dog pretreated with arachidonic acid(15.0 μg/kg/min for 60 min, i.v.)

Time(min)		Control	0'-10'	10'-20'	20'-30'
Parameter					
Vol(ml/min)		2.98±0.28	3.13±0.23	3.20±0.19	2.97±0.10
GFR(ml/min)		55.1±3.73	56.9±4.10	54.3±4.45	55.0±4.01
RPF(ml/min)		132.3±10.08	115.7±6.42	136.3±11.93	134.9±11.75
Cosm(ml/min)		4.26±0.37	4.48±0.29	4.62±0.24	4.35±0.19
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)		-1.28±0.22	-1.35±0.21	-1.42±0.18	-1.39±0.13
E <sub>Na</sub> (μE <sub>q</sub> /min)		453.0±29.46	477.1±24.82	489.6±12.69	458.9±14.14
R <sub>Na</sub> (%)		94.1±0.17	93.8±0.93	93.2±0.99	93.8±0.89
E <sub>K</sub> (μE <sub>q</sub> /min)		53.7±4.72	57.2±5.58	62.0±6.76	62.4±6.92
R <sub>K</sub> (%)		79.4±2.31	79.1±1.90	76.0±2.33	76.6±1.53
K/Na(%)		11.9±0.75	12.1±1.52	12.8±1.56	13.9±1.98

Mean±S.E. from 6 experiments. Legends are the same as in Table I.

하였다.

**경동맥내 naproxen의 항이뇨작용에 대한 indomethacin의 영향**— indomethacin은 cyclooxygenase을 현저하게 억제하여 arachidonic acid로부터 prostaglandin의 생합성을 차단하는 대표적 약물이다. 이런 indomethacin을 정맥내에 처리한 개에서 naproxen을 경동맥내 투여하여 신장기능변화에 미치는 영향을

을 관찰하였다.

Table XI은 indomethacin 처리한 개에서 naproxen을 경동맥내 투여할 실험 6례를 종합하여 통계처리한 것이다. 노량을 보면 대조치 3.63±0.39 ml/min에서 naproxen 30 mg/kg을 경동맥에 투여하였을 때 첫 번째기에서는 오히려 4.13±0.55 ml/min으로 증가하였으며 통계적 유의성을 나타내었다. 그러나 두 번째기



**Table X**— Effect of naproxen(30.0 mg/kg) given into carotid artery on renal function in dog pretreated with arachidonic acid(15.0  $\mu$ g/kg/min for 60 min. i.v.)

Time(min)	Control	0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'
Vol(ml/min)	2.98 $\pm$ 0.28	2.85 $\pm$ 0.25	2.88 $\pm$ 0.38	3.10 $\pm$ 0.37	2.60 $\pm$ 0.20
GFR(ml/min)	55.1 $\pm$ 3.73	53.7 $\pm$ 3.92	53.6 $\pm$ 4.27	54.3 $\pm$ 3.80	54.2 $\pm$ 3.31
RPF(ml/min)	132.2 $\pm$ 10.08	80.2 $\pm$ 7.53*	90.4 $\pm$ 9.07*	83.1 $\pm$ 7.20	92.5 $\pm$ 8.11*
Cosm(ml/min)	4.26 $\pm$ 0.37	4.32 $\pm$ 0.36	4.32 $\pm$ 0.33	4.58 $\pm$ 0.33	4.28 $\pm$ 0.32
C <sub>11<math>\beta</math></sub> (ml/min)	-1.28 $\pm$ 0.22	-1.47 $\pm$ 0.13	-1.44 $\pm$ 0.05	-1.48 $\pm$ 0.03	-1.68 $\pm$ 0.13
E <sub>Na</sub> ( $\mu$ E <sub>q</sub> /min)	453.0 $\pm$ 29.46	456.6 $\pm$ 27.00	457.5 $\pm$ 28.14	491.8 $\pm$ 2.20	446.6 $\pm$ 29.66
R <sub>Na</sub> (%)	94.1 $\pm$ 0.78	93.8 $\pm$ 0.79	93.8 $\pm$ 0.71	93.7 $\pm$ 0.41	94.3 $\pm$ 0.28
E <sub>K</sub> ( $\mu$ E <sub>q</sub> /min)	53.7 $\pm$ 4.72	64.4 $\pm$ 4.14	63.6 $\pm$ 5.12	67.9 $\pm$ 6.64	60.2 $\pm$ 5.33
R <sub>K</sub> (%)	79.4 $\pm$ 2.31	75.7 $\pm$ 0.70	76.3 $\pm$ 0.17	75.9 $\pm$ 1.28	78.4 $\pm$ 1.09
K/Na(%)	11.9 $\pm$ 0.75	14.2 $\pm$ 1.85*	13.7 $\pm$ 1.71*	13.3 $\pm$ 1.68*	13.03 $\pm$ 1.38*

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

**Table XI**— Effect of naproxen(30.0 mg/kg) given into carotid artery on renal function in dog pretreated with indomethanin(5.0 mg/kg+5.0 mg/kg/hr. i.v.)

Time(min)	Control	0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'
Vol(ml/min)	3.63 $\pm$ 0.39	4.13 $\pm$ 0.55*	3.87 $\pm$ 0.57	3.43 $\pm$ 0.44	3.23 $\pm$ 0.31
GFR(ml/min)	49.6 $\pm$ 3.15	49.3 $\pm$ 2.92	50.9 $\pm$ 3.40	50.7 $\pm$ 3.05	49.3 $\pm$ 2.96
RPF(ml/min)	112.9 $\pm$ 8.34	71.6 $\pm$ 4.47*	81.3 $\pm$ 6.39	81.4 $\pm$ 5.97	79.7 $\pm$ 6.97
Cosm(ml/min)	4.89 $\pm$ 0.18	5.51 $\pm$ 0.17	5.27 $\pm$ 0.26	4.79 $\pm$ 0.17	4.66 $\pm$ 0.12
C <sub>11<math>\beta</math></sub> (ml/min)	-1.26 $\pm$ 0.36	-1.37 $\pm$ 0.39	-1.40 $\pm$ 0.32	-1.36 $\pm$ 0.33	-1.42 $\pm$ 0.34
E <sub>Na</sub> ( $\mu$ E <sub>q</sub> /min)	535.5 $\pm$ 25.25	629.5 $\pm$ 43.11*	583.9 $\pm$ 51.71	529.9 $\pm$ 40.14	518.1 $\pm$ 29.83
R <sub>Na</sub> (%)	92.1 $\pm$ 1.29	90.4 $\pm$ 1.98	91.1 $\pm$ 2.14	92.0 $\pm$ 1.44	92.1 $\pm$ 1.53
E <sub>K</sub> ( $\mu$ E <sub>q</sub> /min)	64.1 $\pm$ 7.18	67.0 $\pm$ 6.24	58.9 $\pm$ 4.46	53.1 $\pm$ 4.56	51.7 $\pm$ 5.34
R <sub>K</sub> (%)	73.9 $\pm$ 0.50	72.3 $\pm$ 0.85	75.5 $\pm$ 1.74	77.8 $\pm$ 0.70	78.7 $\pm$ 0.52
K/Na(%)	12.1 $\pm$ 1.48	11.2 $\pm$ 1.54	10.8 $\pm$ 1.60	10.6 $\pm$ 1.58	10.4 $\pm$ 1.51

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

부터는 뇨량에 하등의 영향을 나타내지 않았다. 신장기능의 변화를 보면 뇨량의 증가기인 첫번째에서 E<sub>Na</sub>는 535.5 $\pm$ 25.25  $\mu$ E<sub>q</sub>/min에서 629.5 $\pm$ 43.11  $\mu$ E<sub>q</sub>/min로 증가하였으며 R<sub>Na</sub>는 92.1 $\pm$ 1.29%에서 90.4 $\pm$ 1.98%로 감소를 나타냈으나 기타 다른 기에서는 하등의 변화를 관찰할수 없었다. 다만 이 실험에서도 다른 실험때와 같이 RPF만은 첫번째기부터 실험이 끝나는 네번째기까지 계속 감소현상을 나타내었다.

**Spirolactone이 이뇨작용에 대한 경동맥내 naproxen의 영향**—Naproxen의 항이뇨작용을 나타내는 경우에는 투여방법에 관계없이 어느 경우나 K/Na비의 증대현상을 나타내었다. 이는 곧 신장의 원위 세뇨관에서의 Na-K교환펌프를 활성화시키는 aldosterone의 작용과 유사하므로 이를 확인하기 위하여 aldosterone의 수용체에서 aldosterone과 길항작용을 하여 이뇨작용을 나타내는 spironolactone과 naproxen과의 관계를 검토하였다.

sterone의 수용체에서 aldosterone과 길항작용을 하여 이뇨작용을 나타내는 spironolactone과 naproxen과의 관계를 검토하였다.

Table XII은 spironolactone의 이뇨작용에 대한 naproxen의 영향을 관찰한 실험 6례를 종합한 것이다. Naproxen을 처리한 개에서 spironolactone은 이뇨작용이 아닌 항이뇨작용을 나타내었다. Naproxen 처리개에서의 뇨량의 경우 대조치 2.00 $\pm$ 0.26 ml/min에서 1.18 $\pm$ 0.05, 1.50 $\pm$ 0.18, 1.25 $\pm$ 0.27, 0.92 $\pm$ 0.27 ml/min로 유의성인 감소를 나타내었으며 이때의 신기능 변화는 정맥내의 naproxen의 작용과 동일하게 E<sub>Na</sub>의 감소와 R<sub>Na</sub>의 증대를 나타내었을 뿐 아니라 K/Na를 현저하게 증가하였다. 이런 결과는 spironolactone의 작용과는 정반대의 현상이다. 다시 말하면 aldoster-

one 작용인것이다.

**경동맥내 naproxen의 항이뇨작용에 대한 spironolactone의 영향** - spironolactone의 이뇨작용에 대한 naproxen의 영향을 관찰한 실험에서 naproxen이 spironolactone의 이뇨작용을 차단하였다. 이것은 aldosterone의 관련성이 더욱 심도있게 존재한다는 증거를 제시하는 결과이다. 따라서 이 aldosterone과의 관계를 더욱 정확히 하기 위하여 앞의 실험과는 반대의 순서로 naproxen의 항이뇨작용에 대한 spironolactone의 영향을 관찰하였다.

Table XIII은 경동맥내의 naproxen의 항이뇨작용에 대한 spironolactone의 영향을 관찰한 실험중의 한 예이다. Table XIII에서 나타난바와 같이 spironolactone 20.0 mg/kg. i.v.로 처리한 개에서의 노량은 4.35. 4.70 ml/min인데 비하여 naproxen 30.0

mg/kg을 경동맥내 투여시에는 5.00. 4.30. 4.10으로 나타났으며 노량의 변화를 관찰할 수 없었다. 이때의 기능에서 별다른 변화를 관찰할 수 없었다.

**고 찰**

비스테로이드성 소염제(NSAIDs: nonsteroidal antiinflammatory drugs)의 Na<sup>+</sup>과 수분의 저류기전을 규명하기 위하여 최근에 가장 많이 쓰여지는 propionic acid유도체중 naproxen과 개를 이용하여 신장기능에 대한 영향을 관찰하였다. naproxen을 개의 정맥내 투여하였을때 노량의 감소와 더불어 삼투질 제거율(Cosm), 노중 Na<sup>+</sup>과 K<sup>+</sup>의 배설율(E<sub>Na</sub>, E<sub>K</sub>)의 감소와 신세뇨관에서의 Na<sup>+</sup>과 K<sup>+</sup>의 재흡수율(R<sub>Na</sub>, R<sub>K</sub>)와 K/Na비의 증대를 나타냈으며 신혈류량(RPF)

**Table XII**— Effect of naproxen(30.0 mg/kg) given into carotid artery on diuretic action of spironolactone(10.0 mg/kg) in dog

Time(min)	Control	0'-10'	10'-20'	20'-30'	39'-40'
Vol(ml/min)	2.00±0.26	1.18±0.05*	1.50±0.18*	1.25±0.27*	0.92±0.27*
GFR(ml/min)	41.2±0.09	40.1±2.37	35.0±2.98	3.6±1.15	57.0±4.81
RPF(ml/min)	62.5±2.48	55.5±.97	54.6±3.27	58.6±3.97	
Cosm(ml/min)	3.11±0.35	2.28±0.08	2.61±0.29	2.28±0.41	1.81±0.43
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	-1.11±0.10	-1.10±0.04	-1.11±0.11	-1.03±0.15	-0.90±0.17
E <sub>Na</sub> (μE <sub>q</sub> /min)	332.4±20.94	231.1±7.15*	225.5±14.44*	204.7±23.15*	169.1±23.38*
R <sub>Na</sub> (%)	94.0±0.71	96.1±0.22*	95.9±0.27*	95.0±0.73	96.7±0.70*
E <sub>K</sub> (μE <sub>q</sub> /min)	39.7±2.14	35.2±0.57	36.7±2.16	31.0±2.45	26.0±2.29*
R <sub>K</sub> (%)	80.8±0.88	82.3±0.88	79.5±1.23	82.8±2.37	84.0±1.94*
K/Ka(%)	11.8±1.57	15.2±0.55*	15.4±0.05*	15.2±0.01*	15.4±1.20*

Mean±S.E. from 6 experiments. Legends are the same as in Table I.

**Table XIII**— A representative experiment on effect of spironolactone(20.0 mg/kg) given into vein on antidiuretic action of naproxen injected into carotid artery in dog

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF (ml/min)	Cosm (ml/min)	C <sub>H<sub>2</sub>O</sub>	E <sub>Na</sub> (μE <sub>q</sub> /min)	R <sub>Na</sub> (%)	E <sub>K</sub> (μE <sub>q</sub> /min)	R <sub>K</sub> (%)	K/Na (%)
0-10	4.35	6.13	135.8	6.55	-2.20	647.3	93.0	77.4	74.8	11.96
10-20	4.70	60.0	172.8	7.16	-2.46	699.4	92.2	76.6	74.5	10.95
Naproxen 30.0 mg/kg into carotid artery										
20-30	5.00	60.5	93.3	7.29	-2.29	754.5	91.7	74.0	75.5	9.81
30-40	4.30	54.9	99.9	6.35	-2.05	621.4	92.5	59.3	78.4	9.55
40-50	4.10	56.4	110.2	5.82	-1.72	583.8	93.1	55.4	80.4	9.48
50-60	3.10	49.8	97.7	4.65	-1.55	448.0	94.0	45.9	81.6	10.24

Data from Expt.No. 730. Legends are the same as in Table I.

이 감소하였다. 한쪽 신통맥내 naproxen을 투여하였을 때에 주입신(실험신)에서 이뇨작용과 대조신에서의 항이뇨작용을 나타내었다. 이와같은 두 경우에서의 항이뇨작용시 신기능 변화는 정맥내 naproxen경우와 같은 양상을 나타내었다. 경동맥내의 naproxen의 항이뇨작용은 신경경제거에 의하여 영향을 받지 않았고 정맥내로의 arachidonic acid나 indomethacin의 전치리에 의하여 나타나지 않았다. 경동맥내 naproxen은 정맥내 spironolactone의 이뇨작용을 억제하였으며 정맥내의 spironolactone은 경동맥내의 naproxen의 항이뇨작용을 차단하였다. 이상의 결과로 보아 naproxen은 중추성 항이뇨작용을 나타내며 이는 prostaglandin의 합성억제와 aldosterone양 작용에 의한 것으로 사료된다. Naproxen의 항이뇨작용이 중추적이라는 것은 정맥내 또 경동맥내의 naproxen이 항이뇨작용을 나타내었으나 한쪽 신통맥내의 naproxen은 오히려 실험신에서 이뇨작용을 나타내었을 뿐 아니라 경동맥내의 naproxen을 정맥내 투여시 전혀 반응을 나타내지 않는 적은량에서 그 작용이 나타났기 때문이다. 또한 한쪽신통맥내에 많은량의 naproxen을 투여하였을 때에 대조신에서는 실험신의 이뇨작용과는 달리 항이뇨작용을 나타내었다. 이점은 한쪽 신통맥내에 투여한 naproxen이 신장 정맥을 통하여 중추로 유입된 결과라고 사료되는 것이다. 중추적인 영향에 의한 신장작용은 신경경로를 통하는 경우와 내인성물질을 통하는 경우를 생각할 수 있는데 본연구의 결과는 중추와의 신경 연결이 단절된 신장(renal denervation kidney)에서는 대조신과 마찬가지로 경동맥내 naproxen에 의하여 항이뇨작용과 뇨중  $\text{Na}^+$  배설량( $E_{\text{Na}}$ )의 감소가 출현하였으므로 그 작용이 신경경로를 통하지 않음을 시사하였다. 따라서 중추를 통한 naproxen의 항이뇨작용은 내인성 물질에 의한 것으로 사료되는 것이다. 내인성 물질로써는 본 실험의 결과로 보아 prostaglandin과 aldosterone으로 추정한다. 그 이유는 첫째 prostaglandin과의 관계이다. prostaglandin은 신혈류 수분 뇨소의 이동과  $\text{Na}^+$ 과 renin유리, 사구체여과율(GFR)과 같은 다양한 신기능 조절에 관여한다.<sup>20)</sup> Prostaglandin은 여러 종류의 실험에서  $\text{Na}^+$  배설촉진 작용과 이뇨작용을 나타내었다.<sup>21)</sup> Prostaglandin의 이뇨효과는 toad urinary bladder와 적출한 cortical collecting tubule에서 실시한 실험에서 나타나는 것이 먼저 Orlotte<sup>14)</sup>에 의하여 보고되었다. 또한

furosemide<sup>22,23)</sup>나 bumetanide<sup>24)</sup>의 이뇨작용은 prostaglandin의 합성촉진에 의한다는 보고가 있는가 하면 prostaglandin 합성억제를 동물에 투여하면 고장성 뇨를 배출한다.<sup>25)</sup> 이런 결과는 prostaglandin  $E_1$ 이나 prostaglandin  $E_2$ 가 cyclic AMP의 생성을 억제하므로써 vasopressin의 활성을 억제하기 때문이라고 하였다.<sup>21,25,26)</sup> 이어서 prostaglandin의  $\text{Na}^+$  배설효과는 어떤 hormone의 활성을 통하여 간접적으로 일어난다는 설과 직접적으로 Na-K-ATPase의 억제 설도 있었다.<sup>27)</sup> 더 나아가 in vivo에서  $\text{Na}^+$  배설촉진작용을 일으키는 물질인 endothelin은 신장에서 prostaglandin의 분해기전을 통하여 Na-K-ATPase의 조절에 관여하는 활성있는 일련의 hormone이다. 이 hormone은 토끼의 근위세뇨관의 현탁액에서 inner medullary collecting duct cell에서 Na-K-ATPase를 억제한다.<sup>27)</sup> 그런데 endothelin의 반응은 cyclooxygenase의 억제제인 ibuprofen에 의하여 억제되었다. 이것은 prostaglandin과의 관련을 의미한다. 또한 최근에는 indomethacin으로 처리한 쥐에서 적출한 medullary thick ascending limb(MTAL)의 부신에서 Na-K-ATPase의 활성이 대조의 MTAL에 비하여 두배정도 증가하였으며 10 M의 prostaglandin  $E_2$ 와 같이 부화시킨 MTAL내의 Na-K-ATPase의 활성이 50% 정도가 감소하였다는 보고도 있는가 하면 prostaglandin  $E_2$ 에 의한 Na-K-ATPase의 직접적인 억제제는 Jabe등<sup>28)</sup>에 의하여 실험되었다. 결론적으로 prostaglandin중  $E$ 계열은 이뇨 및  $\text{Na}^+$  배설촉진작용을 갖으며 이는 원위세뇨부의 집합관에서 prostaglandin 수용체를 통하여 Na-K-ATPase의 활성감소와 arginine vasopressin의 활성의 약화가 추가되어 나타난다는 것이다.<sup>29)</sup> Naproxen의 항이뇨작용은 이런 신장작용을 나타내는 prostaglandin이 naproxen에 의하여 합성이 억제되었기 때문이라고 생각되며 더 나아가 naproxen의 항이뇨작용을 prostaglandin의 합성억제와 결부하는 또다른 이유는 arachidonic acid와 indomethacin과의 관계이다. Arachidonic acid는 5.8.11.14 eicosatetraenoic acid로써 eicosanoid류<sup>30)</sup>이다. Arachidonic acid는 prostaglandin의 전구체로써 여러 조직에서 cyclooxygenase에 의하여 신속하게 prostaglandin과 thromboxans 및 prostacyclines의 탄화성 물질로 대사된다.<sup>31)</sup> 이런 arachidonic acid를 일정시간 처리하여 충분한 prostaglandin이 개의 체내에 존재

하게된 상태에서 경동맥내의 naproxen은 항이뇨작용을 나타내지 않았을뿐 아니라 cyclooxygenase억제제인 indomethacin<sup>22,23,32)</sup> 전치리에 의하여 prostaglandin의 합성을 차단한 상태에서도 naproxen의 항이뇨작용은 나타나지 않았기 때문이다. 둘째 aldosterone과의 관계이다.  $\text{Na}^+$ 는 근위 원위 세뇨관 그리고 Henle's loop의 상행각에서 능동적으로 수송이 되며  $\text{Cl}^-$ 은 수동적으로 수송이 되고 뇨중에서 배설되는  $\text{K}^+$ 는 원위세뇨관에서 분비되는 것이다. 원위세뇨관에서의  $\text{K}^+$ 분비는  $\text{Na}^+$ 과  $\text{K}^+$  또는  $\text{H}^+$ 와 교환하는 pump가 내장면에 존재하여 이 pump가 aldosterone에 의하여 촉진된다<sup>33)</sup>고 알려졌으며 그뒤 Malnic 등<sup>34,35)</sup>에 의하면  $\text{K}^+$ 분비는 수동적이라는 것이 micropuncture 실험으로 밝혀졌다. 또 원위세뇨관에서의  $\text{Na}^+$ 의 재흡수와  $\text{K}^+$ 의 분비는 1:1이 아니고 20:1에 가까우며<sup>36)</sup> 또 carrier coupled pump의 존재가 부정되고 오히려  $\text{Na}^+$  재흡수에 따라 전위차에 의하여  $\text{K}^+$ 의 수동적 분비가 일어난다.<sup>37)</sup> 본 연구에서 뇨중  $\text{Na}^+$ 배설량의 심한 감소  $\text{K}^+$ 배설량의 약간의 감소와  $\text{K}/\text{Na}$ 비의 증가등 모든 변동을 상기의 이론에 비추어 고찰하여 보면 naproxen 작용이 aldosterone의 작용과 유사함을 알수있다. 나아가 naproxen의 작용양상이 aldosterone과 같은 또하나의 근거는 신내의 작용점이 원위세뇨관이라는 점이라 본 실험에서 나타난 삼투질 제거율(Cosm)과 자유수체거울( $C_{11/20}$ ) 변화를 토대로 검토하여 보면 근위세뇨관에서  $\text{Na}^+$  재흡수가 촉진되었다면 여기서는 등장적으로 수분이 재흡수되기 때문에 Cosm의 감소와 더불어  $C_{11/20}$ 도 감소하게 될 것이고 Henle's loop상행각에서  $\text{Na}^+$  재흡수가 촉진된다면 여기에서는  $\text{Na}^+$  재흡수에 수분이 동반하지 않기 때문에 Cosm의 감소와  $C_{11/20}$ 이 증가할 것이다. 원위세뇨관에서의  $\text{Na}^+$  재흡수 촉진은 Cosm의 감소와  $C_{11/20}$ 의 증가가 나타났을뿐 아니라  $\text{K}/\text{Na}$ 비의 증가가 동반된다.<sup>38,39)</sup> 따라서 본 실험에서의 Cosm의 감소와 특히,  $\text{K}/\text{Na}$ 비의 증대는 naproxen의 작용점이 원위세뇨관이라는 것이며 또하나 naproxen 신장작용이 aldosterone작용과 유사하다고 보는 근거는 aldosterone의 길항제인 spironolactone<sup>40)</sup>과의 관계이다. Aldosterone수용체는 두가지 이소성형태로 존재하는 것으로 보이는 수용성세포단백질이다. Spironolactone은 이 수용체와 결합하여 수용체의 활성상태를 갖추지 못하게 한다.<sup>40,41)</sup> 이런 spironolactone의 존재하에서는 경동맥내 naproxen의 작용이 억제되었을

뿐 아니라 반대로 naproxen의 작용상태에서는 spironolactone의 작용이 나타나지 않았기 때문이다. Aldosterone의 중추적 조절을 보면 선하수체(adenohypophysis)로부터 ACTH(adrenocorticotrophic hormone) 유리변동으로 결정된다. 뇌하수체 전엽에는 신경계와 부신피질 스테로이드계에 의한 negative feed back control의 영향하에 있다.<sup>42,43)</sup> ACTH의 유리를 일으키는 자극들은 시상하부의 정중용기로 몰려드는 신경경로에 의하여 전달된다. 최종 공통 경로인 정중용기의 선하수체간의 기능적 연결은 신경계에 의한 것이 아니고 맥관계에 의한 것이 적절한 자극에 반응하여 정중용기에 있는 신경세포의 종단에서 부신피질자극호르몬 유리인자(CRF)가 만들어지고 이것은 뇌하수체 문맥(Hypophysial-portal vessels)을 타고 선하수체를 이동하여 여기서 AC-TH분비를 촉진시킨다. 분비된 ACTH는 부신피질에서 aldosterone의 분비를 일으킨다.<sup>42,44)</sup> 그러나 naproxen이 이런과정을 거쳐서 aldosterone의 분비를 촉진시키는 것인지 그렇지 않으면 naproxen이 aldosterone수용체에 대한 직접작용인지는 본 실험만으로 확인할 수 없으며 또한 prostaglandin의 합성억제와 aldosterone분비나 작용에 어떤 관련성이 있는가에 대하여서는 추가실험이 요구된다. 본 실험에서 나타난 결과중 해석하기 어려운 것은 사구체여과율(GFR)의 변화없이 신혈류량(RPF)의 뚜렷한 감소현상이다. 왜냐하면 naproxen을 투여한 실험에서는 뇨량이 전혀 변화없는 상태에서도 항상 RPF는 감소하였기 때문이다.

## 결 론

비스테로이드성 소염제(NSAIDs)의  $\text{Na}^+$ 과 수분저류기전을 규명하기 위하여 naproxen을 이용하여 개의 신장기능에 대한 영향을 관찰하였다. Naproxen을 개의 정맥내 투여하였을때 뇨량의 감소와 더불어 삼투질 제거율(Cosm), 뇨중  $\text{Na}^+$ 과  $\text{K}^+$ 의 배설율( $E_{\text{Na}}$ ,  $E_{\text{K}}$ )의 감소와 신세뇨관에서의  $\text{Na}^+$ 과  $\text{K}^+$ 의 재흡수율( $R_{\text{Na}}$ ,  $R_{\text{K}}$ )과  $\text{K}/\text{Na}$ 비의 증대를 나타내었으며 신혈류량(RPF)이 감소하였다. 한편 신동맥내에 naproxen을 투여하였을때 투여신(실험신)에서의 이뇨작용과 대조신에서의 항이뇨작용을 나타내었다. 경동맥내에 naproxen을 투여하였을때에도 뚜렷한 항이뇨작용을 나타내었다. 이와같은 두 경우에서의 항이뇨작용시의

신기능변화는 정맥내 naproxen의 경우와 같은 양상을 나타내었다. 경동맥내의 naproxen의 항이뇨작용은 신 신경계 제거에 의하여 영향을 받지 않았으나 정맥내로의 arachidonic acid나 indomethacin의 전처리에 의하여서는 나타나지 않았다. 경동맥내의 naproxen은 정맥내의 spironolactone의 이뇨작용을, 정맥내의 spironolactone은 경동맥내의 naproxen의 항이뇨작용을 억제하였다. 이상의 결과로 보아 naproxen은 중추성 항이뇨작용과  $\text{Na}^+$ 과 수분의 저류를 나타내며 이는 prostaglandin의 합성억제와 aldosterone양 작용에 의하는 것으로 사료된다.

### 감사의 말씀

본 연구는 1994년도 한국 학술진흥재단 연구비에 의하여 이룩되었으며 이에 감사드립니다.

### 문헌

- 1) Katzung, B. C.: Basic and Clinical pharmacology 3th ed. Appleton & Lange, San Francisco., p.396 (1987).
- 2) Gilman, A. G., Rall, T. W., Nies, A. S. and Tayler, P.: The Pharmacological Basis of Therapeutics 8th ed. Pergamon Press, Singapore, pp. 639-641 (1991).
- 3) Ibid, PP. 664-669.
- 4) Vane, J. R. and Botting, R.: Inflammation and mechanism of action of antiinflammatory drugs. *FASEB J.* **1**, 89-96 (1987).
- 5) Symposium (Various authors): Anti-Rheumatic drugs. (Huskisson, E. C. ed.), Praeger Publishers, New York. (1983).
- 6) Feldman, D., Loose, D. S. and Tan, S. Y.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs cause sodium and water retention in the rat. *Am. J. Physiol.* **234**, 490-496 (1978).
- 7) Lee, J. B.: Natriuretic "hormone" and the renal prostaglandins. *Prostaglandins* **1**, 55-69 (1972).
- 8) Seymour, A. A., Davis, J. O., Freeman, R. H., DeForrest, J. M., Rowe, B. P. and Williams, G. M.: Renin release from filtering and nonfiltering kidneys stimulated by PGI<sub>2</sub> and PGD<sub>2</sub>. *Am. J. Physiol.* **237**, F285-290 (1979).
- 9) Bolger, P. M., Eisner, G. M., Ramwell, P. W., Slotkoff, L. M. and Corey, R.J.: Renal actions of prostacyclin. *Nature* **271**, 467-469 (1978).
- 10) Tannenbaum, J., Splawinsky, J. A., Oates, J. A. and Nies, A. S.: Enhanced renal prostaglandin production in the dog. I. Effects of renal function. *Circ. Res.* **36**, 197-203 (1975).
- 11) Werning, C., Vetter, W., Weidman, P., Schweikett, H. U., Stiel, D. and Seigenthaler, W.: Effect of prostaglandin E<sub>1</sub> on renin in the dog. *Am. J. Physiol.* **220**, 852-856 (1971).
- 12) Walker, R. M., Brown, R. S. and Stoff, J. S.: Role of renal prostaglandins during anti-diuresis and waterdiuresis in man. *Kidney. Int.* **21**, 365-370 (1981).
- 13) Stoff, J. S., Rosa, R. M., Silva, P. and Epstein, F. H.: Indomethacin impairs water diuresis in the DI rat: Role of prostaglandins independent of ADH. *Am. J. Physiol.* **241**, F231-237 (1981).
- 14) Orloff, J., Handler, J. S. and Bergstrom, S.: Effect of prostaglandin(PGE<sub>1</sub>) on the permeability response of the toad bladder to vasopressin, theophylline and adenosine 3', 5'-monophosphate. *Nature Lond.* **205**, 397-398 (1965).
- 15) Anderson, R. J., Berl, T., McDonald, K. M. and Schrier, R. W.: Evidence for an in vivo antagonism between vasopressin and prostaglandin in the mammalian kidney. *J. Clin. Invest.* **56**, 420-426 (1975).
- 16) Elsa, B. R., Romulo, E. C., Enrique, P. M., Robert, A. M. and Carl, W. G.: Effect of acute unilateral renal denervation in the rat. *J. Clin. Invest.* **56**, 208-215 (1975).
- 17) Phillis, B. A.: Quantative clinical chemistry by Peters and Van Slyke, Baltimore, Williams & Wilkins, Vol.2. Methods, (1944).
- 18) Smith, H. W., Finkelstein, N., Alimososa, L., Crawford, B. and Graber, B.: The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. *J. Clin. Invest.* **21**, 388-404 (1945).

- 19) Snedecor, G. W. and Cochran, W. G.: *Statistical Methods*, 6th ed., Iowa. (1973).
- 20) Stokes, K. B.: Integrated actions of renal medullary prostaglandins in the control of water excretion. *Am. J. Physiol.* 240(Renal Fluid Electrolyte Physiol). F471-F480 (1981).
- 21) Smith, W. L., Sonnenberg, W. K., Allen, M. L., Watanabe, T., Zhu, J. and El-Harich, E. A.: The biosynthesis and action of prostaglandins in the renal collecting tubule and thick ascending limb. *Adv. Exp. Biol.* **259**, 131-147 (1989).
- 22) Deta, J. L., Rane, J., Gerkens, G. R., Wilkinson, A. S. and Branch, R. A.: The influence of indomethacin on the pharmacokinetics, diuretic response and hemodynamics of furosemide in the dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **206**, 431-438 (1978).
- 23) Brater, D. C.: Analysis of the effect of indomethacin on the response to furosemide in man: Effect of dose of furosemide. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **210**, 386-390 (1979).
- 24) Ko, S. T. and Kim, I. Y.: Studies of diuretic action of bumetanide. *Yakhyak Hoeji* **29**, 130-143 (1985).
- 25) Fejes-Toth, G., Magyar, A. and Walteer, J.: Renal response to vasopressin after inhibition of prostaglandin synthesis. *Am. J. Physiol.* **232** (Renal Fluid Electrolyte Physiol). F416-F423 (1977).
- 26) Sonnenburg, W. K. and Smith, W. L.: Regulation of cyclic AMP metabolism in rabbit cortical collecting tubule cells by prostaglandins. *J. Biol. Chem.* **263**, 6155-6160 (1980).
- 27) Zeidel, M. L., Brady, H. R., Kone, B. C., Gullans, S. R. and Brenner, B. M.: Endothelin, a peptide inhibitor of  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  in intact renal tubular epithelial cells. *Am. J. Physiol.* **257**(Cell Physiol). 26. C1101-C1107 (1989).
- 28) Jabs, K., Zeidal, M. L. and Silva, P.: Prostaglandin E<sub>2</sub> inhibits  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  activity in the inner medullary collecting duct. *Am. J. Physiol.* **257**(Renal Fluid Electrolyte Physiol). F424-F430 (1989).
- 29) Cohen-Luria, R., Rimon, G. and Moran, A.: PGE<sub>2</sub> inhibits  $\text{Na-K-ATPase}$  activity and ouabain binding in MDCK cells. *Am. J. Physiol.* **264**(Renal Fluid Electrolyte Physiol), F61-F65 (1993).
- 30) Gilman, A. L., Goodman, L. S., Rall, T. W. and Murad, F.: *The pharmacological basis of therapeutics* 7th ed. Macmillan Publ. Co. New York, p660 (1984).
- 31) Ko, S. T. and Park, H. S.: Effect of arachidonic acid on renal function of dog. *Yakhyak Hoeji* **34**, 252-261 (1990).
- 32) Feigen, L. P., Klainer, E., Chapnick, B. M. and Kadowitz, P. J.: The effect of indomethacin on renal function in pentobarbital-anesthetized dogs. *J. Pharmacol. Expt. Ther.* **198**, 457-463 (1976).
- 33) Pitts, R. F.: *The Physiological Basis of Diuretic Therapy*. Charles, C. Thomas, Springfield, Ill., pp.82 (1959).
- 34) Malnic, G., Klose, R. M. and Giebisch, G.: Micropuncture study of distal tubular potassium and sodium transport in rat nephron. *Am. J. Physiol.* **211**, 529-536 (1966).
- 35) Malnic, G., Klose, R. M. and Giebisch, G.: Microperfusion study of distal tubular potassium and sodium transfer in rat kidney. *Am. J. Physiol.* **211**, 548-555 (1966).
- 36) Giebisch, G. and Windbager, E. E.: Renal tubular transfer of sodium, chloride and potassium. *Am. J. Med.* **36**, 643-649 (1964).
- 37) Berliner, R. W.: Potassium excretion by the kidney. *Jap. J. Nephrol.*, **7**, 1-10 (1965).
- 38) 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**, 1458-1469 (1965).
- 39) Heinemann, H. O., Demartin, F. F. and Laragh, J. H.: The effect of chlorothiazide on renal excretion of electrolytes and free water. *Am. J. Physiol.* **26**, 853-859 (1959).
- 40) Gilman, A. G., Goodman, L. S., Rall, T. W. and Murad, F.: *The pharmacological basis of Therapeutics*. 7th ed. Macmillan Publ. Co. New York. p.900 (1985).

- 41) Corvol, P., Claire, M., Oblin, M. E., Greering, K. and Rossier, B.: Mechanism of the antimineral corticoid effects of spironolotone. *Kidney Int.* **20**, 1-6 (1981).
- 42) Gilman, A. G., Goodman, L. S., Rall, T. W. and Murad, F.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 7th ed. pp.1461-1462 (1985).
- 43) Gann, D. S., Dallman, M. F. and Engeland, W. C.: Reflex control and modulation of ACTH and corticosteroids. *Int. Rev. Physiol.* **24**, 157-199 (1981).
- 44) Vale, W., Spies, J., Rivier, C. and Rivier J.: Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and  $\beta$ -endorphin. *Science* **213**, 1394-1397 (1981).