

Dopamine D₂ Receptor 차단제인 Raclopride의 신장작용

고 석 태[#]

조선대학교 약학대학

(Received August 10, 2001; Revised September 3, 2001)

Renal Action of Raclopride, a Dopamine D₂ Receptor Antagonist, in Dogs

Suk-Tai Ko[#]

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

Abstract — This study was attempted to investigate the effect of raclopride, a dopamine D₂ receptor antagonist, on renal function in dog. Raclopride (70~220 µg/kg), when given intravenously, produced antidiuresis along with the decrease in free water clearance (C_{H₂O}), urinary excretion of sodium and potassium (E_{Na}, E_K), partially decreased osmolar clearance (C_{osm}) and increased reabsorption rates of sodium and potassium in renal tubules (R_{Na}, R_K). Raclopride administered into a renal artery did not influence on renal function in small doses (10 and 30 µg/kg), whereas exhibited the decrease of urine volume (Vol) and C_{H₂O} both in experimental and control kidney in much dose (100 µg/kg), at this time, the decreased rates of both Vol. and C_{H₂O} were more prominent in control kidney rather than that elicited in experimental kidney, and then only E_{Na} was decreased in control kidney, but increased in experimental kidney. Raclopride administered via carotid artery (30~200 µg/kg) did not influence at all on renal function. Antidiuretic action induced by raclopride given intravenously was not affected by renal denervation. Raclopride given into carotid artery was little effect on renal function without relation to renal denervation. Above results suggest that raclopride produces antidiuresis by potentiation of antidiuretic hormone (ADH) action in blood without increase of ADH secretion in posterior pituitary gland, it is not related to renal nerve function in dogs.

Keywords □ Raclopride, dopamine D₂ receptor antagonist, antidiuresis, dog

Raclopride는(S)-3,5-Dichloro-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2-hydroxy-6-methoxy-benzamide L-tartrate란 화학명을 가지고 있으며 선택적인 dopamine D₂ receptor의 길항제이다.¹⁻³⁾ Dopamine receptor는 adenylylase를 활성화시키는 D₁과 adenylylase를 억제하는 D₂로 대별되며⁴⁻⁶⁾ 각 receptor에 대한 효능제와 차단제가 소개되어 있다. 구체적으로 D₁ receptor의 대표적인 효능제는 SKF 81297,⁶⁻⁸⁾ 차단제로는 SCH 23390^{4,9,10)}이 알려져 있으며 D₂ receptor의 효능제로

는 TNPA^{11,12)}가, 차단제로는 바로 본 실험에 사용한 raclopride¹⁻³⁾가 보고되어 있다. 이런 약물들의 효능과 차단작용은 주로 중추조직에 대한 binding technique이나 중추적인 행동실험을 통하여 확인된 것이며 말초장기의 기능에 대한 실험, 특히 신장에서의 그 작용은 밝혀지지 않았다. 따라서 신장 기능에 어떤 영향을 미치는가를 검토하기 위한 실험의 일환으로 먼저 시행한 D₂ 효능제인 TNPA^{11,12)}는 중추적 기능변화를 통하여 신세뇨관, 특히 원위세뇨관에서 전해질 재흡수 촉진에 의하여 항이뇨작용을 나타내며¹³⁾ 이런 항이뇨작용은 신장 신경 제거에 의하여 영향을 받지 않으나 D₂ 차단제인 raclopride에 의하여 차단됨이 보고되어 있다.¹⁴⁾

[#] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 062-230-6368 (팩스) 062-222-5414

그렇다면 D₂ 차단제인 raclopride¹⁻³⁾는 신장기능에 어떤 영향을 미치는가를 검토코자 개를 이용하여 본 실험을 시행하였다.

실험방법

재료 - 사용약물은 raclopride(RBI, USA), creatinine anhydrous(Sigma, USA), P-amino-hippuric acid(Sigma, USA), pentobarbital sodium(Entobar[®], 한림제약) 등이며 pentobarbital sodium은 주사제인 Entobar[®]를 그대로 사용하였으나 다른 약물은 사용직전 0.9% saline에 용해시켜 사용하였다. 사용기기는 spectrophotometer(Shimadzu, Japan), flame photometer(Ciba-corning, England), osmometer(Advance, USA), peristaltic pump(Tokyo Rikakikai, Japan), infusion pump(KD Scientific, USA), physiograph(Ugo Basile, Italy), centrifuge (Vision Scientific, Korea), thermoregulating apparatus(Fine Science Tools, USA) 등이며 실험동물은 체중 10~13 kg의 잡견을 암수 구별없이 사용하였으나 발정기에 있거나 잉태중인 암컷은 제외시켰다.

방법 - 실험동물인 개는 실험 전날부터 단식 시켰으나 물은 자유로이 취하도록 하였다. 마취는 pentobarbital sodium을 35 mg/kg, 정맥주사로 투여하고 필요에 따라 실험중 추가 투여하였다. 마취된 개는 동물 고정대에 뒷위로 고정하고 호흡을 용이하게 하기 위하여 기도내에 endotracheal tube를 삽입 고정하였다. 주입액의 주입과 정맥내의 약물 투여는 상지 정맥내에 peristaltic pump를 이용하여 시행하였고, 집뇨는 배위로 고정된 개를 정중절개로 개복한 다음 방광을 노출시켜 양측 수뇨관에 적당한 크기의 polyethylene관(PE관)을 삽입 고정하여 10분 간격으로 시행하였다. 한쪽 신동맥내의 약물 투여는 양측 수뇨관에 PE관을 삽입 고정하여 요를 따로 모으도록 한 다음 개를 측좌위로 재고정하고 좌측 절개로 좌측 신동맥을 노출시켜 낚시 모양으로 구부린 23 gauge 주사침을 PE관으로 infusion pump와 연결된 다음 신동맥내로 穿刺하여 12 ml/hr의 속도로 0.9% saline을 계속 주입하여 주사침이 막히지 않도록 하였다가 약액과 교환하여 주입하거나 주사기를 이용하여 bolus로 주사하였다. 경동맥내에 약물을 투여하는 경우 경부를 절개하여 경동맥을 노출시킨 후 신동맥내 약물을 투여하였을 때와 같

은 방법으로 infusion pump에 연결된 낚시모양의 주사침을 경동맥내로 천자하여 시행하였다. 한쪽 신장의 신경 제거는 Elsa등의 방법¹⁵⁾에 따라 한쪽 신동맥내 약물 투여시처럼 좌측 신동맥을 노출시킨 후 신장 pedicle 주위의 조직을 분리한 다음 육안으로 볼 수 있는 모든 신경을 절단하고 얇은 막(adventitia)을 완전히 벗긴 후 무수알콜로 만든 10% alcoholic phenol 용액을 흠뻑 적신 탈지면으로 신동맥의 주위를 약 20분 동안 피복하여 신장신경의 기능을 제거하였다. 10% alcoholic phenol 용액으로 피복이 끝난 후에는 0.9% saline으로 여러 번 세척하였다. Clearance는 clearance 물질(creatinine, PAH)을 일정한 혈중 농도에 일시에 도달하도록 초회량(creatinine 50 mg/kg, PAH 6 mg/kg)을 투여한 후 곧이어 요중에 배설되는 양만큼 주입액에 첨가하여 계속 주입하였으며 매 clearance 중간에 한쪽 대퇴동맥에 heparin-saline(400, IU)을 채워 삽입 고정하여 둔 PE관을 통해 채혈하여 곧 원침한 다음, 혈장을 분리하여 냉장고에 보관하였다가 요와 함께 분석에 사용하였다. 혈압의 변동은 다른 쪽 대퇴동맥에 pressure transducer를 연결하여 physiograph 상에 기록하여 계속하였다. 실험중 개의 체온을 일정하게 유지하기 위하여 thermoregulating apparatus를 사용하였다. Clearance 물질인 creatinine은 Phillips¹⁶⁾ 방법, PAH는 Smith 등¹⁷⁾의 방법에 의하였으며 Na⁺과 K⁺는 flame photometer로, osmolarity는 osmometer로 측정하였다. 통계적 유의성의 검토는 대조치로 부터의 변동을 Student's paired t-test¹⁸⁾로 하였다.

실험결과

정맥내 투여한 raclopride의 신장작용 - 0.9% saline을 일정 양 정맥내 주입하여 요량이 일정하게 유출되는 것을 관찰한 후 두 번의 대조기의 집뇨를 한 후 raclopride를 정맥내 투여하여 나타나는 신장기능의 변화를 대조기의 신장기능과 비교분석 하였다.

Table I은 raclopride, 70 µg/kg을 정맥주사로 투여한 실험을 종합한 것이다. 여기에서 요량의 경우, 대조치 2.88±0.24 ml/min에 비하여 raclopride 투여 후 첫 번째 기와 두 번째 기에서 유의성인 변화가 없었으나 세 번째 기에서 2.46±0.21 ml/min으로 감소하였음을 확인할 수 있었다. 이 세 번째 기에서 신장기능

Table I - Effect of raclopride (70 µg/kg) given into vein on renal function in dog

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF (ml/min)	C _{osm} (ml/min)	C _{H₂O} (ml/min)	E _{Na} (µEq/min)	R _{Na} (%)	E _K (µEq/min)	R _K (%)	K ⁺ /Na ⁺ (%)
-20-0	2.88 ± 0.24	40.2 ± 0.38	115.4 ± 3.32	3.44 ± 0.23	-0.56 ± 0.02	279.6 ± 25.69	95.3 ± 0.88	53.0 ± 5.34	73.5 ± 2.74	18.0 ± 0.18
Raclopride (70 µg/kg), i. v.										
0-10	2.70 ± 0.25	41.8 ± 0.40	114.4 ± 3.98	3.38 ± 0.23	-0.68 ± 0.04	275.4 ± 25.09	95.6 ± 0.83	50.0 ± 4.56	75.8 ± 2.31	18.1 ± 0.11
10-20	2.66 ± 0.23	41.0 ± 0.14	115.0 ± 3.44	3.40 ± 0.25	-0.76 ± 0.02°	270.8 ± 25.58	95.6 ± 0.80	49.0 ± 4.61°	76.1 ± 2.22*	18.2 ± 0.12
20-30	2.46 ± 0.21	48.2 ± 0.58	114.6 ± 4.88	3.36 ± 0.23	-0.90 ± 0.04°	252.0 ± 2.83°	96.1 ± 0.76*	47.2 ± 4.32°	77.9 ± 2.16*	18.6 ± 0.14

Mean ± S.E. from 6 experiments. Abbreviation: Vol: Rate of urine flow. GFR: Glomerular filtration rate calculated by creatinine clearance. RPF: Renal plasma flow calculated by p-aminohippuric acid clearance. C_{osm} and C_{H₂O}: Clearances of osmotically active substance 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. FF: Filtration fraction (GFR/RPF × 100). K⁺/Na⁺: Ratio of potassium against sodium in urine. Raclopride was given at 0 time. Significant decrease was marked with open circle(○) and significant increase was marked with asterisk(*) from corresponding control value by Student's paired t-test.

Table II - Effect of raclopride (220 µg/kg) given into vein on renal function in dog

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF (ml/min)	C _{osm} (ml/min)	C _{H₂O} (ml/min)	E _{Na} (µEq/min)	R _{Na} (%)	E _K (µEq/min)	R _K (%)	K ⁺ /Na ⁺ (%)
-20-0	2.88 ± 0.24	40.2 ± 0.38	115.4 ± 3.32	3.44 ± 0.23	-0.56 ± 0.02	279.6 ± 25.69	95.3 ± 0.88	53.0 ± 5.34	73.5 ± 2.74	18.0 ± 0.18
Raclopride (220 µg/kg), i. v.										
0-10	2.50 ± 0.25	41.2 ± 0.38	113.4 ± 2.82	3.44 ± 0.26	-0.94 ± 0.04°	266.6 ± 27.66	95.7 ± 0.89	45.6 ± 4.54	78.0 ± 2.18	17.3 ± 0.16
10-20	2.26 ± 0.26°	41.8 ± 0.44	109.6 ± 2.64	3.24 ± 0.28	-0.98 ± 0.04°	236.6 ± 26.25°	96.2 ± 0.87	42.6 ± 4.41	79.4 ± 2.22	18.4 ± 0.36
20-30	2.06 ± 0.28°	40.4 ± 0.14	108.0 ± 1.88	3.04 ± 0.32	-1.00 ± 0.08°	223.8 ± 28.40°	96.3 ± 0.94	39.8 ± 4.74°	80.4 ± 2.32	18.3 ± 0.40
30-40	2.06 ± 0.28°	40.8 ± 0.32	109.6 ± 2.32	3.06 ± 0.31	-1.02 ± 0.06°	219.4 ± 27.77°	96.5 ± 0.87	40.4 ± 4.63	80.4 ± 2.21	19.2 ± 0.63

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

Table III – Relationships between changes of various parameters of renal function by raclopride given intravenously

	b	a	r	p
Vol: C _{H2O}	0.50	-2.07	0.92	<0.01
Vol: E _{Na}	76.59	64.48	0.98	<0.001
Vol: E _K	15.14	8.76	0.99	<0.001
Vol: C _{osm}	0.53	2.00	0.92	<0.01

Data from Table II. From the regression equation, $Y = bx + a$, $r =$ correlation coefficient. Abbreviations are the same as in Table I.

의 변화는 자유수제거율(C_{H2O})의 감소 및 요중 Na⁺과 K⁺의 배설량(E_{Na}, E_K)의 감소와 신세뇨관에서의 Na⁺과 K⁺의 재흡수율(R_{Na}, R_K)의 증가가 나타났다.

Table II는 raclopride의 투여량을 3배로 증량하여 220 µg/kg을 정맥주사로 실험한 것을 종합한 것이다. Table II에서 나타난 바와 같이 raclopride 투여 후 첫 번째부터 요량의 감소경향이 나타나기 시작하여 두 번째기부터 네 번째 기까지 유의적인 감소가 나타

났다. 이 요량 감소기의 신장기능 변화는 Table I에서와 같이 C_{H2O} 및 E_{Na}, E_K의 감소와 R_{Na}, R_K의 증가가 나타났다. 특히, C_{H2O}의 경우 대조치 -0.56 ± 0.02 ml/min에 비하여 두 번째기부터 네 번째기까지 각각 -0.98 ± 0.04 , -1.00 ± 0.08 과 -1.02 ± 0.06 ml/min으로써 유의적인 감소였다.

Table III는 Table II의 data를 근거로 요량의 감소와 여러 기능의 변화와의 관계를 검토한 것이다. Table III에서 나타난 바와 같이 요량의 감소와 C_{H2O}, E_{Na}와 E_K 및 C_{osm}의 감소에 상관관계가 성립함을 확인할 수 있었다. 이것은 C_{H2O}의 감소를 비롯한 E_{Na}와 E_K의 감소가 원인이 되어 요량의 감소현상이 나타났음을 의미한다.

한쪽 신장 동맥내 투여한 raclopride의 신장작용 – 정맥내에 투여한 raclopride의 항이뇨작용이 신장내에서의 직접작용인지의 여부를 검토하기 위하여 한쪽 신장동맥내에 raclopride를 투여한 후 나타나는 신장(실험신) 기능의 변화를 raclopride를 투여하지 않은 신장

Table IV – Effect of raclopride (10 µg/kg) given into a renal artery on renal function in dog

Parameters	Control	Times (min) after administration of raclopride			
		0~10	10~20	20~30	
Vol (ml/min)	E	2.14 ± 0.17	2.18 ± 0.24	2.23 ± 0.20	2.13 ± 0.31
	C	1.38 ± 0.13	1.38 ± 0.09	1.48 ± 0.09	1.47 ± 0.15
GFR (ml/min)	E	19.9 ± 1.72	19.9 ± 1.77	19.9 ± 1.75	20.1 ± 2.05
	C	20.7 ± 1.23	20.5 ± 1.30	20.4 ± 0.88	21.8 ± 1.64
RPF (ml/min)	E	49.0 ± 6.34	50.0 ± 6.86	49.8 ± 6.66	49.9 ± 7.12
	C	52.1 ± 5.31	52.6 ± 5.46	51.5 ± 4.65	54.5 ± 5.77
C _{osm} (ml/min)	E	1.85 ± 0.07	1.85 ± 0.07	1.89 ± 0.07	1.64 ± 0.15
	C	1.48 ± 0.19	1.43 ± 0.16	1.55 ± 0.25	1.69 ± 0.30
C _{H2O} (ml/min)	E	0.29 ± 0.21	0.33 ± 0.23	0.34 ± 0.23	0.38 ± 0.19
	C	-0.10 ± 0.20	-0.05 ± 0.18	-0.07 ± 0.18	-0.03 ± 0.16
E _{Na} (µEq/min)	E	155.2 ± 12.51	165.9 ± 17.71	159.9 ± 15.15	149.3 ± 22.79
	C	121.4 ± 20.18	118.8 ± 17.49	127.5 ± 22.96	144.4 ± 29.64
R _{Na} (%)	E	92.8 ± 1.97	94.2 ± 0.80	94.4 ± 0.74*	94.9 ± 0.75*
	C	95.9 ± 0.82	95.9 ± 0.74	95.7 ± 0.85	95.3 ± 1.04
E _K (µEq/min)	E	32.6 ± 1.56	31.5 ± 1.70	32.6 ± 1.39	30.5 ± 3.01
	C	27.0 ± 1.65	26.5 ± 1.23	28.7 ± 1.85	30.9 ± 2.52
R _K (%)	E	67.9 ± 3.97	67.5 ± 2.38	66.3 ± 2.35	59.3 ± 9.89
	C	73.2 ± 2.85	73.3 ± 2.63	71.3 2.68	70.7 ± 3.28
K ⁺ /Na ⁺ (%)	E	21.6 ± 1.93	19.7 ± 1.71	21.1 ± 1.76	21.4 ± 2.03
	C	25.2 ± 3.47	24.7 ± 3.24	23.7 ± 2.40	24.9 ± 3.91

Mean ± S.E. from 6 experiments. E: Experimental left kidney. C: Control right kidney. Abbreviations are the same as in Table I.

Table V - Effect of raclopride (30 µg/kg) given into a renal artery on renal function in dog

Parameters	Control	Times (min) after administration of raclopride			
		0~10	10~20	20~30	
Vol (ml/min)	E	2.46 ± 0.15	2.48 ± 0.16	2.67 ± 0.09	2.52 ± 0.09
	C	1.97 ± 0.15	2.17 ± 0.20	2.15 ± 0.21	2.05 ± 0.24
GFR (ml/min)	E	21.5 ± 1.99	21.2 ± 1.91	22.0 ± 2.14	22.0 ± 2.09
	C	22.6 ± 1.45	23.7 ± 1.79	23.5 ± 1.77	22.7 ± 1.61
RPF (ml/min)	E	57.0 ± 6.34	56.0 ± 5.72	58.3 ± 6.46	56.1 ± 6.21
	C	60.3 ± 5.11	60.3 ± 4.76	59.8 ± 4.74	58.7 ± 4.45
C _{osm} (ml/min)	E	2.25 ± 0.12	2.33 ± 0.18	2.51 ± 0.11	2.43 ± 0.12
	C	2.09 ± 0.11	2.29 ± 0.15	2.31 ± 0.16	4.52 ± 0.17
C _{H₂O} (ml/min)	E	0.30 ± 0.04	0.16 ± 0.04	0.16 ± 0.05	0.09 ± 0.04
	C	-0.13 ± 0.04	-0.12 ± 0.03	-0.16 ± 0.03	-0.19 ± 0.03
E _{Na} (µEq/min)	E	181.1 ± 13.74	205.2 ± 23.41	220.8 ± 15.26	208.5 ± 12.60
	C	165.2 ± 9.76	187.4 ± 12.64	196.7 ± 14.80	188.5 ± 14.83
R _{Na} (%)	E	93.5 ± 1.21	93.6 ± 0.68	92.9 ± 0.88	93.5 ± 0.65
	C	95.1 ± 0.66	94.6 ± 0.88	94.2 ± 0.95	94.5 ± 0.92
E _K (µEq/min)	E	34.5 ± 2.49	35.3 ± 2.80	39.5 ± 5.61	38.6 ± 3.17
	C	31.1 ± 2.20	34.2 ± 2.81	35.1 ± 3.49	34.6 ± 3.89
R _K (%)	E	68.1 ± 2.45	66.4 ± 1.65	63.7 ± 1.79	64.7 ± 1.57
	C	72.3 ± 2.09	70.6 ± 2.07	69.3 ± 2.01	69.7 ± 2.13
K ⁺ /Na ⁺ (%)	E	19.6 ± 1.58	18.4 ± 1.89	18.6 ± 2.19	18.7 ± 1.71
	C	21.2 ± 2.43	20.6 ± 2.55	20.3 ± 2.72	20.8 ± 2.63

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

(대조신)의 기능변화와 비교 검토하였다.

Table IV는 raclopride, 10 µg/kg을 한쪽 신장 동맥내에 투여한 실험을 종합한 것이다. Table III에서 나타난 바와 같이 raclopride 10 µg/kg에 의하여서는 실험신이나 대조신의 기능변화는 발견할 수 없었다.

Table V는 한쪽 신장 동맥내에 raclopride를 30 µg/kg으로 증량하여 투여한 실험결과를 종합한 것이다. 여기에서 raclopride, 10 µg/kg으로 투여한 실험의 결과와 별다른 차이가 없음을 관찰할 수 있다. 다만 요량과 E_{Na}의 경우, 양쪽 신장에서 다 같이 증가의 경향을 나타냈으나 통계적 유의성은 없었다.

Table VI는 raclopride를 100 µg/kg으로 한쪽 신장 동맥내에 투여한 실험을 종합하여 통계처리한 것이다. raclopride 100 µg/kg에 의하여 실험신과 대조신에서 다 같이 C_{H₂O}의 감소를 동반한 요량의 감소현상이 나타났다. 요량의 경우, 실험신에서의 대조치 2.78 ± 0.12 ml/min에 비하여 가장 뚜렷한 요량의 감소가 나타난 네 번째기에서 요량이 78.1% 로써 감소율이 21.9%인데 비하여 대조신의 네 번째기의 감소율은

33.3%로써 대조신에서의 감소율이 더욱 현저하였음을 발견할 수 있었다. 양쪽 신장에서 C_{H₂O}의 감소율은 요량의 감소율과 비슷하였음을 확인할 수 있었다.

Table VII은 raclopride의 양쪽 신장에서 요량 감소에 대한 각종 신장기능 변화의 관계를 Table VI의 data를 근거로 검토한 것이다. 실험신의 경우, 요량의 감소는 C_{H₂O}의 감소에 적극적으로 의존되었으나(p < 0.001) 대조신에서 요량감소는 C_{H₂O} 외에 E_{Na}의 감소도 그 원인으로 추측되어졌다(p < 0.001).

경동맥 내에 투여한 raclopride의 신장작용 - Raclopride의 항이뇨작용은 한쪽 신장 동맥내에 투여한 실험결과로 보아 신장내에서의 직접작용이 아님이 확실하다. 따라서 이 raclopride의 항이뇨작용이 증추를 통한 것인지 그렇지 않으면 신장아닌 다른 부위에서의 작용에 의한 결과인가를 검토하기 위하여 경동맥내에 raclopride를 투여하고 그에 따른 신장기능의 변화를 관찰하였다.

Fig. 1은 raclopride, 30, 100 및 200 µg/kg을 경동맥내에 투여한 실험을 종합한 것이다. Fig. 1에서 나

Table VI – Effect of raclopride (100 µg/kg) given into a renal artery on renal function in dog

Parameters	Control	Times (min) after administration of raclopride				
		0~10	10~20	20~30	30~40	
Vol (ml/min)	E	2.78 ± 0.12	2.57 ± 0.07	2.32 ± 0.16 ^o	2.20 ± 0.21 ^o	2.17 ± 0.17 ^o
	C	2.55 ± 0.17	2.18 ± 0.04	1.87 ± 0.07 ^o	1.75 ± 0.11 ^o	1.70 ± 0.07 ^o
GFR (ml/min)	E	23.0 ± 2.25	22.8 ± 2.01	23.8 ± 2.16	24.0 ± 2.28	24.0 ± 2.07
	C	24.4 ± 1.66	24.2 ± 1.50	23.9 ± 1.51	24.8 ± 1.60	24.5 ± 1.69
RPF (ml/min)	E	65.0 ± 6.34	65.6 ± 6.27	65.6 ± 5.94	65.9 ± 6.47	66.8 ± 6.35
	C	68.5 ± 4.90	69.3 ± 5.46	66.2 ± 4.84	68.1 ± 4.68	68.6 ± 5.36
C _{osm} (ml/min)	E	2.64 ± 0.17	2.81 ± 0.10	2.63 ± 0.11	2.57 ± 0.12	2.65 ± 0.08
	C	2.70 ± 0.24	2.72 ± 0.14	2.42 ± 0.04	2.35 ± 0.03 ^o	2.38 ± 0.06
C _{H2O} (ml/min)	E	0.14 ± 0.02	-0.24 ± 0.03 ^o	-0.31 ± 0.03 ^o	-0.41 ± 0.03 ^o	-0.48 ± 0.04 ^o
	C	-0.15 ± 0.02	-0.53 ± 0.02 ^o	-0.55 ± 0.02 ^o	-0.62 ± 0.02 ^o	-0.68 ± 0.03 ^o
E _{Na} (Eq/min)	E	207.0 ± 14.96	237.1 ± 11.46	221.7 ± 10.47	219.7 ± 16.27	219.9 ± 11.20
	C	209.0 ± 18.83	219.9 ± 9.64	198.1 ± 5.11	191.3 ± 4.85 ^o	193.5 ± 6.33 ^o
R _{Na} (%)	E	94.1 ± 0.45	92.9 ± 0.30 ^o	93.7 ± 0.37	93.8 ± 0.32	93.8 ± 0.25
	C	94.2 ± 0.50	93.9 ± 0.27	94.4 ± 0.22	94.8 ± 0.20	94.8 ± 0.20
E _K (Eq/min)	E	36.3 ± 3.41	42.9 ± 2.79	42.2 ± 3.21	44.4 ± 3.26	47.0 ± 3.38
	C	35.1 ± 2.74	41.0 ± 2.31*	38.9 ± 2.42	41.2 ± 2.51*	42.5 ± 2.57*
R _K (%)	E	68.3 ± 0.93	63.0 ± 1.80 ^o	65.1 ± 2.57	63.9 ± 1.83 ^o	61.8 ± 2.34 ^o
	C	71.3 ± 0.66	66.7 ± 1.73	68.0 ± 1.93	67.4 ± 1.98 ^o	65.9 ± 2.28 ^o
K ⁺ /Na ⁺ (%)	E	17.6 ± 1.22	17.8 ± 1.58	18.6 ± 1.88	19.8 ± 1.63	20.9 ± 2.04
	C	17.1 ± 1.39	18.6 ± 1.83	19.4 ± 1.88	21.3 ± 2.11	21.6 ± 2.05

Mean ± S.E. from 6 experiments. Abbreviations are the same as in Table and IV.

Table VII – Relationships between changes of various parameters of renal function by raclopride given into a renal artery

		b	a	r	p
Vol : C _{H2O}	E	0.88	-2.37	0.95	<0.001
	C	0.57	-1.66	0.95	<0.001
Vol : E _{Na}	E	-5.93	234.93	-0.16	NS
	C	25.82	150.32	0.78	<0.05

Data from Table V. Abbreviations are the same as in Table I, III and IV.

타난 바와 같이 신장기능에 별다른 변화를 발견할 수 없었다. 그러나 raclopride 200 µg/kg 투여 후 두번째기와 세번째 기에서 요량을 비롯한 E_{Na}와 C_{osm}가 각각의 대조치에 비하여 약간의 증가 경향을 나타내었으나 통계적 유의성은 발견할 수 없었다.

정맥내에 투여한 raclopride의 항이뇨작용에 대한 신장 신경 제거의 영향 – Raclopride의 항이뇨작용은 신장내에서의 직접작용이 아니라 이차적 영향에 의하

여 나타나는 결과임이 확실하다. 따라서 이차적 영향이란 신장의 신경을 통하는 경우와 그렇지 않은 경우를 고려할 수 있는데 본 실험에서는 신장 신경의 영향을 검토하기 위하여 한쪽 신장 신경을 제거한 다음 raclopride를 정맥내 투여한 후 나타나는 신장 기능의 변화를 신경이 존재하는 신장(대조신)의 기능변화와 비교 관찰하였다.

Fig. 2는 raclopride의 70 µg/kg, 정맥주사와 220 µg/kg, 정맥주사에 대한 신장 신경의 영향을 관찰한 것이다. Raclopride 70 µg/kg, 정맥주사의 경우, 요량과 E_{Na}는 raclopride 투여 후 세 번째 기에서, C_{H2O}는 raclopride 투여 직후부터 양쪽 신장에서 다 같이 감소현상이 나타났다. Raclopride 220 µg/kg, 정맥주사 경우에서의 요량은 raclopride를 투여한 첫 번째 기부터 양쪽 신장에서 다 같이 감소의 경향을 보이기 시작하였으며 두 번째 기부터 실험이 끝나는 네 번째 기까지는 통계적으로도 유의있는 감소가 나타났다. 이때의 신장기능의 변화는 C_{H2O}의 감소는 요량의 감소에

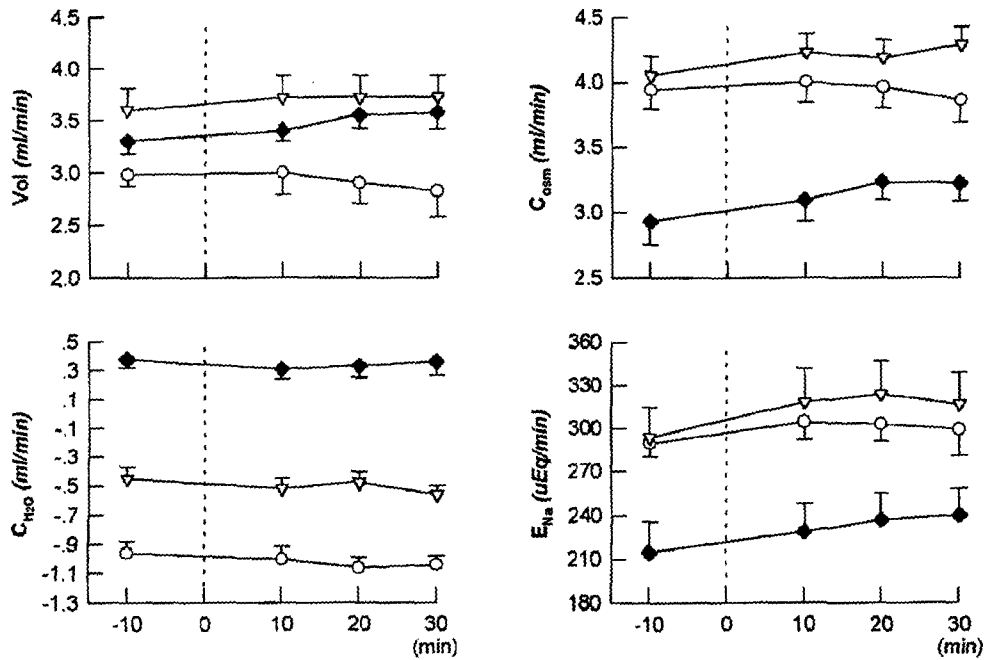


Fig. 1 - Effect of raclopride given into a carotid artery on renal function in dog. Mean \pm S.E. from 6 experiments. \circ ; Raclopride, 30 μ g/kg. ∇ ; Raclopride, 100 μ g/kg. \blacklozenge ; Raclopride, 200 μ g/kg. Raclopride was given at 0 min. Abbreviations are the same as in Table I.

비례하였으나 E_{Na} 와 C_{osc} 는 부분적 감소만 나타났다.

경동맥내에 투여한 raclopride의 신장작용에 대한 신장 신경 제거의 영향 - 경동맥내에 투여한 raclopride는 신장기능에 별다른 영향을 나타내지 않았었다(Fig. 1). 그러나 신장 신경을 제거하면 어떤 반응을 나타내게 될 것인가를 검토하기 위하여 본 실험을 시행하였다.

Fig. 3은 경동맥내에 투여한 raclopride 30과 100 μ g/kg의 영향에 대한 신장 신경 제거와의 관계를 검토한 실험을 종합한 것이다. Fig. 3에서 나타난 바와 같이 raclopride의 신장작용은 신장 신경 제거에 관계없이 양쪽 신장에서 아무런 변화도 나타내지 않았다. 다만, raclopride 100 μ g/kg에서만은 양쪽 신장에서 다 같이 정상 신장 실험(Fig. 1)에서와 마찬가지로 C_{H2O} 의 감소만을 발견할 수 있었다.

고 찰

Dopamine D₂ receptor의 차단제인 raclopride¹⁻³⁾ 1~220 μ g/kg을 개의 정맥내에 투여하였을 때 요량 감소와 더불어 자유수제거율(C_{H2O})과 요중 Na^+ 과

K^+ 의 배설량(E_{Na} , E_K)이 감소를 나타냈을 뿐 아니라 삼투질제거율(C_{osc})의 부분적 감소와 신세뇨관에서의 Na^+ 과 K^+ 의 재흡수율(R_{Na} , R_K)의 증대가 나타났다. Raclopride를 한쪽 신장동맥내에 투여하는 경우, 적은 양(10, 30 μ g/kg)에서는 아무런 신장기능의 변화를 일으키지 않았으나 많은 양(100 μ g/kg)에서는 실험신뿐 아니라 대조신에서도 다 같이 요량의 감소와 더불어 C_{H2O} 의 감소가 나타났다. 이때 요량 및 C_{H2O} 의 감소율이 실험신에서 보다 대조신에서 더욱 현저하였다. E_{Na} 의 경우, 대조신에서는 감소하였으나 실험신에서는 오히려 증가하였다. 경동맥내로 raclopride를 투여하는 경우에는 어느 양(30~200 μ g/kg)에서도 신장 기능에 별다른 영향을 나타내지 않았다. 정맥내에 투여한 raclopride의 항이뇨작용은 신장 신경 제거에 의하여 하등의 영향을 받지 않았으며 경동맥내에 투여한 raclopride는 신장 신경 제거 상태에서도 신장기능에 아무런 영향을 나타내지 않았다. 이상의 결과로 보아 raclopride는 항이뇨작용을 나타내며 이것은 항이뇨호르몬(ADH)의 뇌하수체 후엽에서의 분비증대가 아니라 혈액내에서의 작용 강화에 의하는 것으로 사료된다. Raclopride가 개에서 항이뇨작용을 나타내는 원인으로

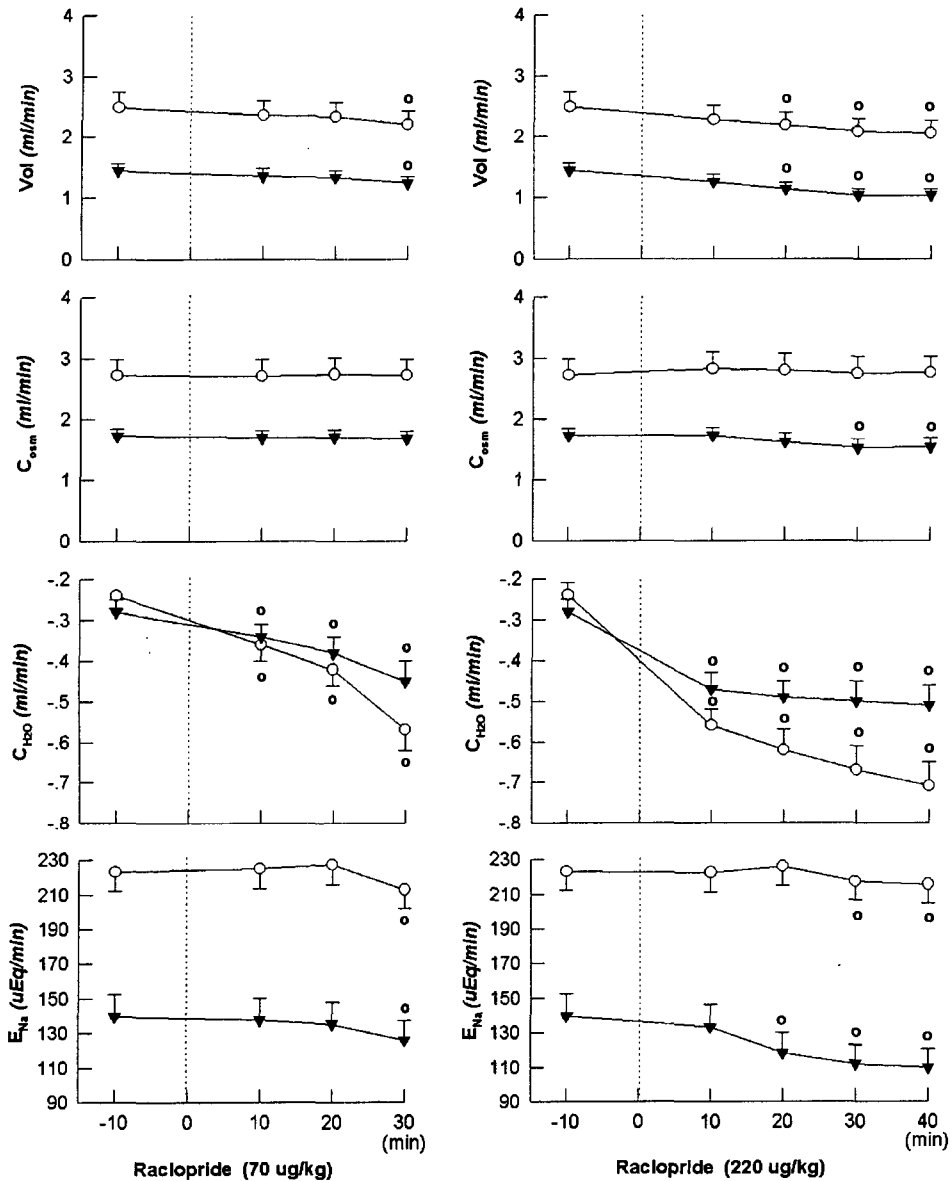


Fig. 2 - Effect of renal denervation on renal action of raclopride (70, 220 μ g/kg) given into vein in dogs. Mean \pm S.E from 6 experiments. \circ ; Denervated left kidney. \blacktriangledown ; Innervated right kidney. Significant differences were obtained by comparing with each corresponding control values. Abbreviations are the same as in Table I.

써 ADH의 분비증대가 아니라 혈액내에서의 작용 강화에 의하는 것으로 평가한 것 중에서 먼저 ADH와 관련짓는 이유는 raclopride에 의한 요량의 감소와 더불어 ADH의 절대적인 영향을 받은 C_{H_2O} 이 감소하였을 뿐 아니라(Table I, II) 밀접한 상관관계가 성립하였기 때문이다(Table III). 자유수(free water)는 요중 용질의 이동에 수반되지 않는 수분을 말하는데 이러한

자유수는 Henle's loop의 상행각에서 만들어진다. 즉, 대항류증폭계(counter-current multiplier system)의 중심적 역할을 하는 Henle's loop의 상행각에서 NaCl은 재흡수 되지만 수분의 투과도가 낮기 때문에 물이 따라 들어가지 못하고 신세뇨관에 남게된다. 이렇게 형성된 자유수는 원위세뇨관과 집합관을 거쳐 요중으로 배설되는 것은 ADH의 작용정도에 따라 결정된다. 집

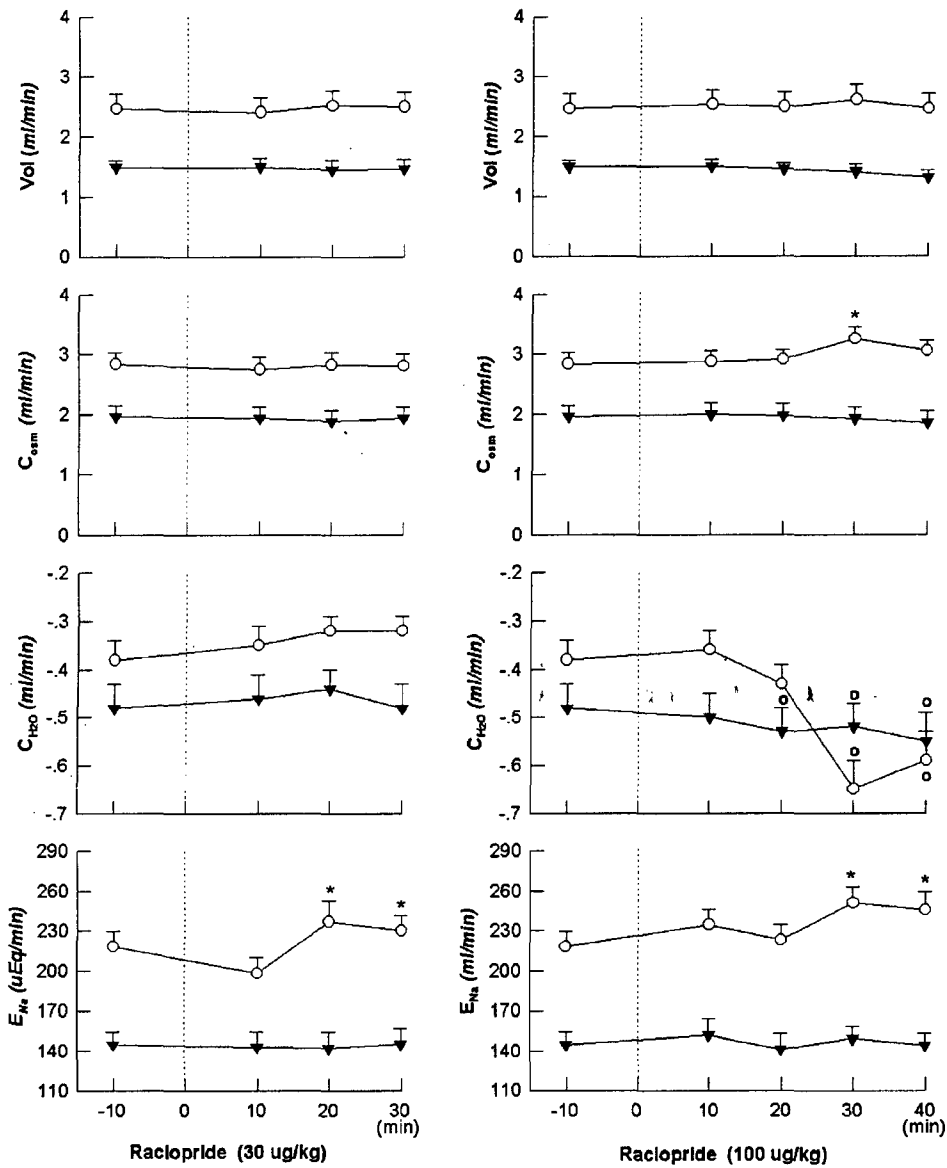


Fig. 3 - Effect of renal denervation on renal action of raclopride (30, 100 µg/kg) given into carotid artery in dog. Mean \pm S.E from 6 experiments. ○; Denervated left kidney. ▼; Innervated right kidney. Abbreviations are the same as in Table I and Fig. 2.

합관에서 ADH의 농도가 낮으면 수분의 재흡수가 감소되어 저장성 요가 배설되며 그 결과는 C_{H_2O} 의 증가로 나타나고 반대로 ADH의 농도가 높으면 자유수가 모두 재흡수될 뿐 아니라 집합관에서 용질에 비하여 물의 재흡수가 월등히 커서 고장성 요가 배설됨에 따라 C_{H_2O} 의 감소가 나타나게 된다.¹⁹⁻²¹⁾ 이와 같은 신장생리를 기초로 추론할 때 본 실험에서 요량의 감소와 C_{H_2O} 의 감소간에 상관성의 성립(Table III)은 바로

raclopride의 항이뇨작용을 나타내는 원인이 ADH의 작용과 밀접한 관련이 있다고 해석하는 것이다. 다음 뇌하수체 후엽에서의 ADH의 분비증대가 아닌 혈액내에서 ADH의 작용강화로 결론하는 것은 경동맥내에 투여한 raclopride의 투여량이 정맥내 투여량과 비슷하였는데도 불구하고 요량을 비롯한 신장기능에 아무런 영향을 나타내지 않았기 때문이다(Fig. 1). 또한 ADH 작용강화 현상이 신장내에서가 아니라 혈액내라고 생

각하는 것은 한쪽 신통맥내에 투여한 raclopride에 의한 C_{H_2O} 의 감소와 더불어 요량의 감소현상이 실험신장에서 보다 대조신장에서 더욱 뚜렷하게 나타났기 때문이다(Table V). 뇌하수체 후엽에서의 ADH를 분비증대시켜 C_{H_2O} 의 감소와 더불어 요량을 감소시키는 약물들은 acetylcholine을 비롯한 nicotine, cinchonic acid 유도체, histamine, barbiturate 류와 morphine을 들 수 있다. 이중 acetylcholine의 항이뇨작용은 atropine으로 차단되지 않는 특별한 작용이며 barbiturate류와 morphine의 작용이 아주 뚜렷하다.²²⁾ 그러나 신세뇨관에서 ADH와 같은 작용을 나타내는 약물이나 이 ADH의 신장작용을 특별하게 억제하는 약물도 알려져 있지 않다.²²⁾ 또한 ADH의 항이뇨작용을 강화시키는 약물은 NSAIDs, 특히 indomethacin을 들 수 있다. NSAIDs의 ADH의 작용을 강화시키는 기전은 prostaglandins의 합성억제로부터 비롯된다. Prostaglandins는 ADH의 대표적 호르몬인 vasopressin의 항이뇨작용을 약화시킨다. 나아가 기전은 불확실하나 vasopressin의 항이뇨작용을 강화시키는 약물은 chlorpropamide와 carbamazepine을 그 예로 들 수 있다.²³⁾ ADH는 작용시 신장의 혈류량이나 여과분율(filtration fraction)의 변화를 수반하지 않는다.²²⁾ ADH의 신장에서 또 다른 작용은 ADH의 작용점인 V_2 receptor를 통하여 c-AMP를 매개로 urea와 Na^+ 의 이동을 증대시키는 것이다.²³⁻²⁵⁾ Urea의 이동 증대는 집합관 수질부의 삼투압을 상승시키고 집합관의 Na^+ channel의 활성화에 의한 Na^+ 의 이동 증대는 집합관 피질부의 삼투압을 상승시키므로써 신장의 요농축 능력을 증가시킨다는 것을 고려하였을 때²³⁻²⁵⁾ raclopride의 요량 감소작용에 수반하는 C_{H_2O} 의 감소 외에 상관관계가 성립하는 ENa 및 C_{osm} 의 감소(Table III)도 신세뇨관에서의 다른 기전으로 해석하는 것보다는 ADH의 작용강화에 비롯되는 것으로 평가하는 것이 타당하다. Raclopride는 D_2 receptor의 효능제인 TNPA의 중추적 항이뇨작용을 차단하였다¹⁴⁾면 D_2 receptor의 차단제인 raclopride는 이뇨작용이 나타날 것으로 예측할 수도 있는데 본 실험에서는 raclopride도 TNPA 처럼 항이뇨적으로 작용하였다는 점과 raclopride가 나타내는 항이뇨작용은 경동맥내 투여시에는 나타나지 않고 정맥내 또는 많은 양을 한쪽 신통맥내에 투여하였을 때만 나타났다는 점 등을 고려한다면 raclopride의 항이뇨작용을 dopamine D_2

receptor의 차단작용으로 해석하기에는 곤란하고 raclopride가 중추에서 D_2 차단작용 이외의 말초에서 항이뇨작용을 일으키는 다른 작용을 가지고 있는 것으로 고찰할 수밖에 없다. 신장기능에 중요한 역할을 하는 신장 신경의^{26,27)} 제거는 raclopride의 항이뇨작용에 별다른 영향을 미치지 않았다. 따라서 raclopride의 항이뇨작용은 신장 신경과는 무관하다고 사료되었다.

결 론

Dopamine D_2 receptor의 차단제인 raclopride(70~220 $\mu\text{g}/\text{kg}$)을 개의 정맥내에 투여하였을 때 요량의 감소와 더불어 자유수제거율(C_{H_2O})과 요중 Na^+ 과 K^+ 의 배설량(E_{Na} , E_K)이 감소를 나타냈을 뿐 아니라 삼투질 제거율(C_{osm})의 부분적 감소와 신세뇨관에서의 Na^+ 과 K^+ 의 재흡수율(R_{Na} , R_K)의 증대가 나타났다. Raclopride를 한쪽 신통맥내에 투여하는 경우, 적은 양(10, 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$)에서는 아무런 신장기능의 변화를 일으키지 않았으나 많은 양(100 $\mu\text{g}/\text{kg}$)에서는 실험신뿐 아니라 대조신에서도 다 같이 요량의 감소와 더불어 C_{H_2O} 의 감소가 나타났다. 이때 요량 및 C_{H_2O} 의 감소율이 실험신에서 보다 대조신에서 더욱 현저하였다. E_{Na} 의 경우, 대조신에서는 감소하였으나 실험신에서는 오히려 증가하였다. 경동맥내로 raclopride를 투여하는 경우에는 어느 양(30~200 $\mu\text{g}/\text{kg}$)에서도 신장 기능에 별다른 영향을 나타내지 않았다. 정맥내에 투여한 raclopride의 항이뇨작용은 신장 신경 제거에 의하여 하등의 영향을 받지 않았으며 경동맥내에 투여한 raclopride는 신장 신경제거와 관계없이 신장기능에 아무런 영향을 나타내지 않았다. 이상의 결과로 보아 raclopride는 개에서 항이뇨작용을 나타내며 이것은 항이뇨호르몬(ADH)의 뇌하수체 후엽에서의 분비증대가 아니라 혈액내에서의 작용 강화에 의하며 이런현상은 신장신경기능과는 무관한 것으로 사료된다.

문 헌

- 1) Protais, P., Chagraoui, A., Arbaoui, J., Mocaer, E. : Dopamine receptor antagonist properties of S-14501, 8-OH DPAT, raclopride and chozapine in rodents. *Eur. J. Pharmacol.* **271**, 167 (1994).
- 2) Lublin, H., Gerlach, J., Peacock, L. : Chronic treatment with the D_1 receptor antagonist, SCH 23390 and the

- D₂ receptor antagonist, raclopride, in cebus monkeys withdrawn from previous haloperidol treatment. Extrapyramidal syndroms and dopaminergic supersensitivity. *Psychopharmacology*, **112**, 389 (1993).
- 3) Kopp, J., Lidfors, N., Brene, S., Hall, H., Person, H., Sedvall, G. : Effect of raclopride on dopamine D₂ receptor mRNA expression in rat brain. *Neuroscience*, **47**, 771 (1992).
 - 4) Stoof, J. C., and Keabian, J. W. : Two dopamine receptors; Biochemistry, physiology and pharmacology. *Life Sci.* **35**, 2281 (1984).
 - 5) Vallar, L. and Meldolesi, J. : Mechanism of signal trasduction at the dopamine D₂ receptor. *Trends Pharmacol. Sci.* **10**, 74 (1989).
 - 6) Arnt, J., Hyttel, J. and Sanchez, C. : Partial and full dopamine D₁ receptor agonists in mice and rats; Relation between behavioural effects and stimulation of adenylate cyclase activity in vitro. *Eur. J. Pharmacol.* **213**, 259 (1992).
 - 7) Vermeulen, R. J., Drukarch, B., Sahadat, M. C. R., Goosen, D., Wolters, E. C., Stoof, J. C. : The selective D₁ receptor agonist, SKF 8297, stimulates motor behaviour of MPTP-lesioned monkeys. *Eur. J. Pharmacol.* **235**, 143 (1993).
 - 8) Andersen, P. H. and Jandsen, J. A. : Dopamine receptor agonists; Selectivity and dopamine D₁ receptor efficacy. *Eur. J. Pharmacol.* **188**, 335 (1990).
 - 9) Iorio, L. C., Barnett, A., Leitz, F. H., Houser, V. P., Korduba, C. A. : SCH 23390, a potential benzazepine antipsychotic with unique interactions on dopaminergic systems. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **226**, 462 (1983).
 - 10) Hyttel, J. : SCH 23390-The first selective dopamine D₁ antagonist. *J. Pharmacol.* **91**, 153 (1983).
 - 11) Neumeyer, J. L., Law, S. J., Medrum, B., Anlezark, G., Watling, K. H. : Aporphines 34(-)-2,10,11-Trihydroxy-N-n-propylmorphine(TNPA), a novel dopaminergic aporphine alkaloid with anticonvulsant activity. *J. Med. Chem.* **24**, 898 (1981).
 - 12) Gao, Y., Baldessarini, R. J., Kula, N. S. and Neumeyer, J. L. : Synthesis and dopamine receptor affinities of enantiomers of 2-substituted apomorphines and their N-n-propyl analogues. *J. Med. Chem.* **33**, 1800 (1990).
 - 13) 고석태, 황명성. : Dopamine D₂ Receptor 효능제인 TNPA의 신장작용. 약학회지. **45**, 205 (2001).
 - 14) 고석태, 황명성. : Dopamine D₂ Receptor 효능제인 TNPA의 중추적 항이뇨작용기전. 약학회지. **45**, 397 (2001).
 - 15) Elsa, B. R., Rumulo, E. C., Enrique, P. M., Robert, A. M. and Carl, W. G. : Effects of acute unilateral renal denervation in the rat. *J. Clin. Invest.* **56**, 208 (1975).
 - 16) Phillips, B. A. : Quantitative Clinical Chemistry, Vol. 2, Methods, edited by Peters and van Slyke, William & Wilkins, 1994.
 - 17) Smith, H. W., Finkelstein, N., Aliminoso, 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 (1945).
 - 18) Snedecor, G. W., and Cochran, W. G. : *Statistical Methods*, 7th ed. Iowa State Univ. (1980).
 - 19) Brenner, B., Coe, F. L. and Rector, F. C. Jr. : *Renal physiology in health and disease*, New York, W. B. Saunders. Co. (1987).
 - 20) Ganong, W. F. : Review of Medical Physiology, 13th Ed., New York, Appleton and Lange (1987).
 - 21) 호남신장학회. : 신장학. 광주, 전남대학교 출판부, p. 55 (1991).
 - 21) Smith, H. W. : *Principles of Renal Physiology*. 4th Ed, New York, Oxford University Press, p. 120 (1960).
 - 22) Hardman, J. G., Limbird, L. E., Molinoff, P. B., Ruddon, R. W. and Gilman, A. G. : *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th Ed. McGraw-Hill, International Edition, p. 724 (1996).
 - 23) Star, R. A., Nomoguchi, H., Balaban, R. and Knepper, M. A. : Calcium and cyclic adenosine monophosphate as second messengers for vasopressin in the rat inner medullary collecting duct. *J. Clin. Invest.* **81**, 1879 (1988).
 - 24) Schafer, J. and Troutman, S. : c-AMP mediates the increase in apical membrane Na⁺ conductance produced in rat CCD by vasopressin. *Am. J. Physiol.* **259**, F823 (1990).
 - 25) Slick, G. L., Agilera, A. J., Zambrack, E. J., DiBona, G. F. and Kaloyanides, G. F. : Renal neuroadrenergic transmission. *Am. J. Physiol.* **229**, 60 (1975).
 - 26) Pitts, R. T. : *Physiology of the Kidney and Body Fluids*, Chicago, Yearbook Medical Publ., p. 150 (1968).
 - 27) Gill, J. R., JR. and Caster, A. G. T. : Effects of renal alpha-adrenergic stimulation on proximal tubular sodium reabsorption. *Am. J. Physiol.* **223**, 1201 (1972).