

닭의 腎臟機能에 미치는 Oxytocin의 影響

高 錫 太*

朝鮮大學校 藥學大學 藥物學教室

Influence of Oxytocin on the Renal Function of the Chicken

Suk Tai Ko

(Received september 9, 1971)

The existence of oxytocin in the pituitary gland of chicken has been ascertained, but its physiological roles are still obscure.

In this study the action of oxytocin on renal function of the chicken was investigated during water diuresis, utilizing clearance and the Sperber technique.

The results obtained are summarized as follows:

Oxytocin, like in many species of mammals, elicited a profound diuretic response in the chicken.

Urine flow, excretion of electrolytes, as well as glomerular filtration rate increased, with intravenous infusion of 3~10 $m\mu/kg/min$.

Oxytocin, infused into the renal portal circulation via hindleg vein in a dose of 3~13 $m\mu/kg/min$, elicited marked increase in urine flow, glomerular filtration rate and sodium excreted in the urine. The diuretic effect was more pronounced in the infused side.

It is suggested that diuretic response to oxytocin in the chicken results from dual action of oxytocin: increase of GFR and inhibition of sodium reabsorption on the renal tubule.

The possibility that oxytocin might act through some endogenous substances could be ruled out.

緒 論

Oxytocin은 腦下垂體後葉 hormone의 하나로서 여러 哺乳動物에 있어서 雌性動物의 生殖能力 特히 分娩 및 授乳에 있어서 重要な 役割을 한다는 것이 確立 되어 있다.¹⁾ 그러나 男性의 腦下垂體와 血中에서도 發見되었고²⁾ 下等動物의 腦下垂體에도 存在함이 밝혀져 있으나^{3,4)} 이들에 있어서의 oxytocin의 生理的 役割은 아직 未知이다. ●

따라서 Du Vigneaud^{5,6)} 등에 의하여 그 octapeptide의 構造가 밝혀졌고, 合成된 以來 純粹

* Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Cho Seun University, Kwang Ju, Korea

한 합成品이 供給됨에 따라 그 作用이 여러方向으로 追求되어 왔으나 지금까지 알려진 作用 으로서는 뚜렷이 말할 수 있는 女性的 生殖能力과 關聯이 있는 作用⁷⁾ 以外에 代謝에 미치는 作用과 腎臟에 對한 作用이 있다.

代謝作用으로는 血糖量의 增加와 血中 遊離脂肪酸 (Free fatty acids)量의 減少를 招來한다는 것이 報告되었고⁸⁻¹⁰⁾ 腎臟作用에 있어서는 動物에 따라 크게 差異가 있음이 알려져 있다. 即 禽類에서는 vasopressin과 反對로 oxytocin은 尿中の Na^+ , Cl^- 그리고 水分의 배설을 增加시키고 vasopressin과 拮抗함이 報告되어 있으며¹¹⁻¹³⁾ Heindenreich 등은^{14,15)} 腦下垂體를 剔出한 鷄에 있어서 顯著的 利尿效果를 觀察하였다. 그 利尿效果는 腎血流 및 糸毬濾過率 (GFR)의 增加에 기인하고 細尿管에 對한 直接的인 作用은 아니라고 밝혀졌다. 이에 對하여 자라(Amyda japonica)에 있어서는 vasopressin과 같이 抗利尿的으로 作用하나 그 機轉은 一部糸毬體의 閉鎖로 인한 GFR의 減少에 기인한다고 보고 되었다.¹⁶⁾ 한편 GFR가 잘 변하지 않는 사람에 있어서는 그 효과가 없다는 보고도 있으나¹⁷⁾ 反對로 腎細尿管에 對하여 vasopressin과 類似한 作用을 나타내며 varopression의 抗利尿作用을 亢進시킨다는 報告도 있다¹⁸⁾.

한편 닭에 있어서는 Heller¹³⁾에 의하여 그 腦下垂體內에 vasotocin과 더불어 oxytocin의 存在가 확인 되었고 또 이들은 產卵時에 血中에 多量 遊離되어 나온다는 것이 보고 되었으나¹⁹⁾ 腎臟에 對한 作用은 알려진 바 없다.

鳥類에서는 Henle's loop가 極히 짧으며 對向流增幅系 (Counter-current multiplier system)가 發達되어 있지 않고 방광이 없이 cloaca(排泄總腔)로 되어 있으며²⁰⁾ 蛋白質代謝 終產物이 尿酸으로서 그 배설에 많은 水分이 必要치 않다. 또한 닭에 있어서의 oxytocin의 代謝作用은 他動物과는 달리 遊離脂肪酸의 增加를 招來한다는 報告도 있다²¹⁾. 따라서 이와같은 解剖學的 生理學的으로 特異한 닭에 있어서 oxytocin이 腎臟機能에 미치는 影響을 研究 檢討 分析하여 哺乳動物과의 差異를 밝히고 그 機轉을 究明코저하여 本研究에 着手하였다.

實驗方法

本 實驗에서는 體重 1.2~2.0 kg의 雌性白色 Leghorn 成鷄를 使用하였다. 닭은 實驗前日 餓부터 絶食시켜 麻醉하지 않고 腹位로 結縛固定하여 cloaca를 開放 肛門을 結紮하여두고 두 個의 尿道口를 露出시킨 後 直徑 0.8 cm의 funnel形 유리 cap을 結着시켜 集尿하였고 內徑 1 mm polyethylene-catheter을 翼靜脈으로 부터 깊이 挿入 固定하여 두고 各 clearance 期의 中央期에 血液을 採取하였다. 採血의 中央에는 heparine-saline으로 catheter을 채워두고 血液凝固을 防止하였다. 또한 頸靜脈에 sigma-motor-pump 或은 harvard infusion pump를 利用하여 注射液을 7ml/10 min. 速度로 施行하였다.

한편 腎臟에 oxytocin을 投與하는 實驗은 Sperber²²⁾에 따랐다. 鳥類는 後肢에서 올라오는 靜脈이 腎細尿管 周圍에서 다시 毛細管으로 나누어 門脈을 이루고 있으므로²³⁾ 後肢靜脈內에 oxytocin을 注入 하였다.

血壓을 그린 實驗에²⁴⁾ 있어서는 Coon's method에 따라 ischiatic artery (坐骨動脈)에 canula를 挿入하여 水銀 manometer로 kymograph上에 挿記하였다.

尿 및 血清의 化學的 分析은 creatinine은 Phillips²⁵⁾의 方法 PAH는 Smith²⁶⁾ 등의 方法

Inulin은 Schreiner²⁷⁾의 方法에 依하였고 Na⁺와 K⁺은 flame photometry로 測定하였다.

各物質의 clearance는 다음 公式에 依하였으며

$$C = \frac{UV}{P} \left(\begin{array}{l} U: \text{尿中濃度} \\ P: \text{血漿內濃度} \\ V: \text{尿量(ml/min.)} \end{array} \right)$$

濾過된 Na⁺量은 $Na^{+}_{filtr} = P_{Na} \times GFR(C_{in})$

排泄된 量은 $Na^{+}_{exol} = U_{Na}V$

再吸收된 量은 $Na^{+}_{reab} = Na^{+}_{filtr} - Na^{+}_{exol}$

으로 換算하였으며 Donnan係數는 考慮하지 않았다.

實驗結果의 統計學的 處理는 Mainland²⁸⁾에 依하였다.

(使用藥物)

가) Oxytocin; Sigma Co.

나) p-aminohippuric acid (PAH); Sigma Co.

다) Creatinine; Kodak Co.

라) Inulin; Difco Co.

實驗 結果

[1] Cin과 Ccr과의 關係에 對한 實驗成績

Creatinine의 腎細尿管에 있어서의 代謝는 여러 動物에 따라 다르다. 即, 개, 토끼등에 있어서는 再吸收나 分泌가 일어나지 않음으로 그 clearance値는 糸毬體濾過率(Glomerular filtration rate=GFR)을 나타낸다. 그러나 사람 또는 닭에 있어서는 糸毬體에서 여과되는 以外에도 細尿管에서 分泌되기 때문에 GFR의 測定에는 適合하지 않다는 것이 報告되어 있다²⁹⁾. 따라서 먼저 닭의 腎臟에 있어서의 creatinine의 代謝와 이에 對한 oxytocin의 影響을 알기 위하여 inulin과 creatinine의 clearance을 同時에 測定하여 oxytocin 投與前後의 Ccr와 Cin 比을 研究한 結果는 第1表와 같다

Table I. Comparison of Ccr/Cin before and after administration of oxytocin in the chicken kidney.

| | Ccr/Cin(before) | Ccr/Cin(after) |
|---------|-----------------|----------------|
| | 1.69 | 1.50 |
| | 1.33 | 1.58 |
| | 1.59 | 1.67 |
| | 1.68 | 1.72 |
| | 1.70 | 1.56 |
| | 1.81 | 1.23 |
| | 1.70 | 1.71 |
| | 1.48 | 1.91 |
| | 1.68 | 1.63 |
| | 1.79 | 1.69 |
| Mean±SE | 1.64±0.046 | 1.62±0.056 |

即 第 1 表는 6 마리의 닭에서 oxytocin 投與前後에 2 期の clearance 値로 부터 mean 값을 求한 7 例을 보여 준 것이다. 이 結果 creatinine은 Smith²⁹⁾의 主張한 바와 같이 tubule에서 分泌가 일어나는 것이 確實視된다. 그러나 oxytocin이 creatinine의 分泌에 影響이 없음을 確認 하였다. 따라서 Ccr은 닭의 腎臟에 있어서의 糸毬體濾過率보다 크지만 Ccr에 一定한 恒數 (即 1.62)로 除함으로써 GFR을 알수 있기 때문에 化學的測定이 簡便하고 正確한 creatinine을 本實驗에 있어서 GFR을 測定하는 基準物質로 使用하였다.

〔Ⅱ〕 Oxytocin의 닭의 血壓에 미치는 影響에 對한 實驗成績

全身 血壓의 變動은 腎臟기능에 甚한 影響을 미치기 때문에 먼저 oxytocin의 血壓作用을 檢討하여 보았다.

Oxytocin은 사람을 包含하여³⁰⁾ 여러 哺乳類에 있어서 血壓下降을 일으키며^{31,32)} 鳥類에 있어서는 그 降壓作用이 特徵的이다^{33,34)}.

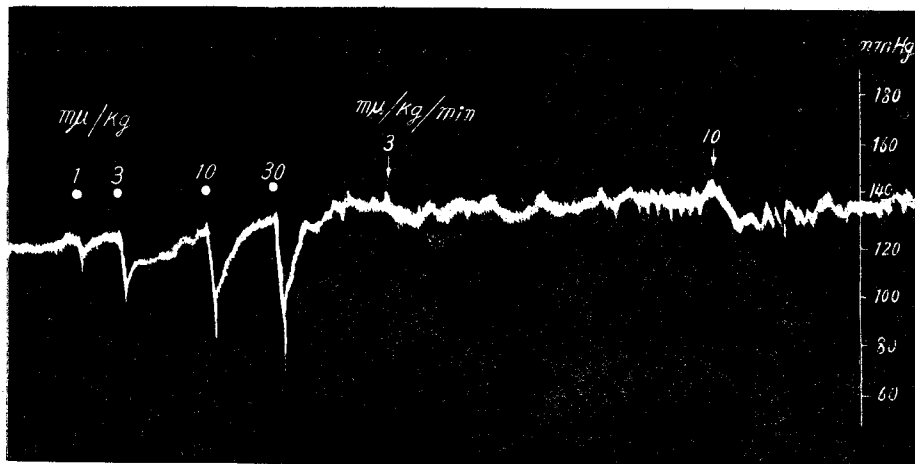


Fig 1. Effect of oxytocin on the blood pressure of the chicken.

— Blood pressure from ischiatic artery was recorded through mercury manometer on the smoked drum.

At the dots, oxytocin was injected.

At the arrow marks, oxytocin was infused intravenously.

本實驗의 結果 Fig. 1에서 보는 바와 같이 oxytocin의 닭에 있어서의 血壓作用은 靜脈內에 一時에 注射하는 境遇 甚한 一時的인 下降作用을 나타낸다. 이 血壓下降反應은 投與量에 比例하고 正確하며 Coon³⁴⁾의 視察과 一致함을 볼수 있다.

그러나 繼續的으로 靜脈內에 注入하는 境遇에는 여기에 使用한 10mμ/kg/min.의 投與으로써는 血壓變動에 有意성이 있는 影響이 없음을 볼 수 있었다.

〔Ⅲ〕 腎臟機能에 미치는 oxytocin의 影響에 對한 實驗成績

0.3mμ/kg/min.로 投與한 例에 있어서는 腎臟機能에 對하여 別變化를 볼 수 없었으며 1mμ/kg/min.에선 尿量과 Na⁺배설량의 增加를 볼 수 있었으나 有意성이 있는 變化는 찾기 어려웠다. 量을 올려 3mμ/kg/min.로 投與한 例에선 尿量 Na⁺ 배설량 및 Ccr는 다 같이 增

加를 보였다.

Table II. A representative experiment showing the effect of $3\text{ m}\mu/\text{kg}/\text{min}$. oxytocin on renal function of chicken.

| Time (min.) | V (ml/20min.) | Ccr (ml/min.) | C _{PAH} (ml/min.) | U _{NaV} ($\mu\text{Eq}/\text{min.}$) | Na _{reab} (%) |
|-------------|---|---------------|----------------------------|---|------------------------|
| 0-20 | 7.5 | 7.80 | 33.5 | 10.65 | 98.6 |
| 20-40 | 8.4 | 7.50 | 32.0 | 12.20 | 98.3 |
| 41 | Oxytocin $3\text{ m}\mu/\text{kg}/\text{min}$ | | | | |
| 40-60 | 12.5 | 8.20 | 35.0 | 23.80 | 96.9 |
| 60-80 | 13.0 | 8.30 | 34.6 | 22.40 | 97.4 |

Exp. No. 28. female chicken, 1.4 kg. fasted overnight.

A solution containing glucose 30 g, glucose 2 g, NaCl 2 g, creatinine 2.4 g and PAH 0.5 g in a liter was infused into jugular vein with 7ml/10min. V=urine flow Ccr and C_{PAH} are clearances of creatinine and para-aminohippuric acid U_{NaV} is amount of sodium excreted in urine. Na_{reab.} is percentage of reabsorbed sodium filtered.

제 2 표는 $3\text{ m}\mu/\text{kg}/\text{min}$.로 投與한 4例中 代表的인 것이다. 이 예에 있어서는 每 20分의 2期의 對照期를 모은 다음에 oxytocin을 靜脈內에 注入하면서 2期의 clearance期를 모았다. 이때 尿量은 注入開始 直後부터 增加하기 始作하여 $7.5\sim 8.4\text{ ml}/20\text{ min.}$ 에서 $12.5\sim 13.0\text{ ml}/20\text{ min.}$ 으로 60% 增加를 나타내며 Na^+ 배설량은 $10.65\sim 12.20\ \mu\text{Eq}/\text{min.}$ 에서 $23.8\sim 22.4\ \mu\text{Eq}/\text{min.}$ 로 100% Ccr는 10%의 增加를 보였다. 그러나 Na^+ 의 再吸收率은 $98.6\sim 98.2\%$ 에서 $96.9\sim 97.4\%$ 로 減少를 볼 수 있었다.

다음 量을 올려 $10\text{ m}\mu/\text{kg}/\text{min}$ 로 投與하면 利尿作用은 더욱 強化되고 Ccr 및 Na^+ 排泄量도 投與量에 比例하여 더욱 增加하였다.

Table III. The protocol of a representative experiment showing the effect of $10\text{ m}\mu/\text{kg}/\text{min}$ oxytocin on the renal function of the chicken.

| Time (min.) | V (ml/20min.) | Ccr (ml/min.) | C _{PAH} (ml/min.) | U _{NaN} ($\mu\text{Eq}/\text{min.}$) | Na _{reab.} (%) |
|-------------|---|---------------|----------------------------|---|-------------------------|
| 0-20 | 6.6 | 6.05 | 23.2 | 3.96 | 99.3 |
| 20-40 | 7.5 | 6.15 | 21.0 | 3.04 | 99.4 |
| 41 | Oxytocin, $10\text{ m}\mu/\text{kg}/\text{min}$ | | | | |
| 40-60 | 14.5 | 7.50 | 29.2 | 51.80 | 93.0 |
| 60-80 | 12.6 | 7.30 | 26.7 | 49.50 | 92.3 |

V=urine flow, Ccr and C_{PAH} are clearance of creatinine and para-aminohippuric acid. U_{NaV} is amount of sodium excreted in urine. Na_{reab.} is percentage of reabsorbed sodium filtered.

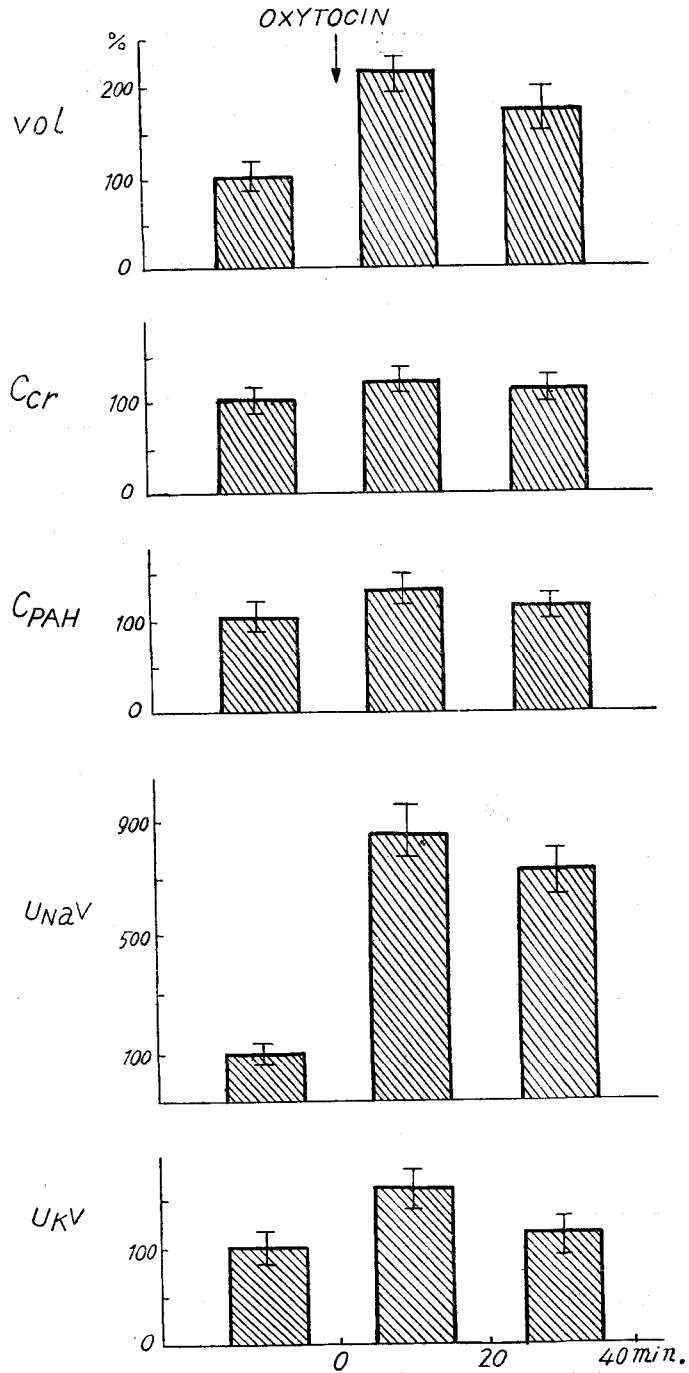


Fig. 2. Effect of 10m μ /kg/min. oxytocin on various parameters of renal function in the chicken.

Mean values from 3 identical experiments with standard error are given. Control values are calculated per kg of body weight, and percent changes after oxytocin are depicted.

V=urine flow, C_{cr} and C_{PAH}=Clearances of creatinine and PAH, U_{Na}V and U_KV= amounts of Na and K excreted in urine.

Table III는 100 μ /kg/min.로 投與한 實驗成績이다.

Fig. 2.는 10 μ /kg/min.로 投與實驗한 結果를 綜合하여 본것이다. 여기에 있어서 體重 및 個體의 差를 줄이기 爲하여 體重 1 kg當으로 換算, oxytocin 投與前值의 百分率로 表示하였다. 尿量은 6.06 ml/kg/20 min.의 對照值에서 oxytocin 投與直後 20分間에 111%의 增加를 보이고 다음 期에는 74% 增加를 보였다. 그러나 여기에서 腎血流的 尺度로 쓰이는 C_{PAH} 를 보면 17.15 ml/kg/min.의 對照值에서 30%의 增加를 보인後 다음 期에는 20%의 增加를 나타냈다. Ccr는 4.96 ml/kg/min.의 對照值에서 17%, 11%의 有意性이 있는 增加를 보이고 있으며 Na^+ 의 排泄은 越等이 많아서 oxytocin 投與直後에는 各各 8.8倍, 7.2倍의 增加를 나타내고 있다.

Table. IV. Relationships between changes of various paraments of renal function after oxytocin.

| | b § | a § | r § |
|-----------------|-------|------|---------|
| Ccr : V | -0.61 | +5.9 | -0.097 |
| Ccr : $U_{Na}V$ | +7.5 | -0.6 | +0.24 |
| V : $U_{Na}V$ | +4.4 | +3.9 | +0.843* |

§ from the regression equation, $Y = bX + a$; r = corretion coefficient.

* : significant.

여기에 있어서 尿量과 電解質 排泄量의 增加와 血流力學的인 變化와의 사이에 關係의 有無를 보고져 各項間의 相關關係를 봤다(Table IV). 即 Ccr의 增加와 尿量 및 電解質 排泄量의 增加關係는 有意性을 찾아 볼 수 없었고 尿量의 增加와 電解質 排泄量의 增加사이에는 密接한 關係가 있음을 나타냈다.

이 結果로 보면 尿量의 增加는 糸毬濾過率의 增加에만 基因 되는것은 아닌 것 같다.

[IV] 後肢靜脈內에 投與한 oxytocin의 影響에 對한 實驗成績

Oxytocin의 尿量增加는 Ccr, C_{PHA} 의 增加와 Na^+ 의 再吸收의 減少에 基因하는 것으로 生覺되나 이것이 oxytocin의 血壓降下에 따르는 二次的인 內因性物質의 分泌, 例컨데 epinephrine, norepinephrine 혹은 angiotensin 같은 物質에 依한 것인지 혹은 腎臟에 對한 oxytocin의 直接作用인 가를 明白히 하고져 Sperber²²⁾에 準하여 一쪽의 後肢靜脈 即 腎臟門脈系에 oxytocin을 直接 投與하여 反對側 腎臟에 對한 作用과 比較研究 하였다.

實驗操作의 確實함을 확인 하기 위한 方法으로는 ATEF (Aapparent tubular excetion fraction) = $\frac{\text{注入腎의 배설량} - \text{反對側배설량}}{\text{注入된 PAH量}} \times 100$ 을 測定하여 注入側에 PAH가 顯著히 (40~60%以上) 배설된 것만을 採擇하였다.

Fig. 3.는 한쪽 後肢靜脈에 投與한 實驗成績이다 (17例). 이 그림에서 實線은 infusion side 이고, 點線은 control side을 나타낸다.

每 20分間 2회의 對照期에 13 μ /kg/min.의 oxytocin을 한쪽 腎臟에 注入한 10例를 綜合해 본 것이다. 이때 尿量 Ccr 및 Na^+ 배설량등이 兩側 다 같이 增加하며 注入側이 若干 強化된 듯 보이나 有意性은 볼 수 없었다.

다음 投與量을 줄여 3 μ /kg/min로 投與한 7例를 綜合해 본 結果(Table VI) 尿量, Ccr, Na^+ 의 배설량이 兩側에서 差異가 나타나며 더욱더 尿量에 있어서는 注入側이 反對腎에 比하

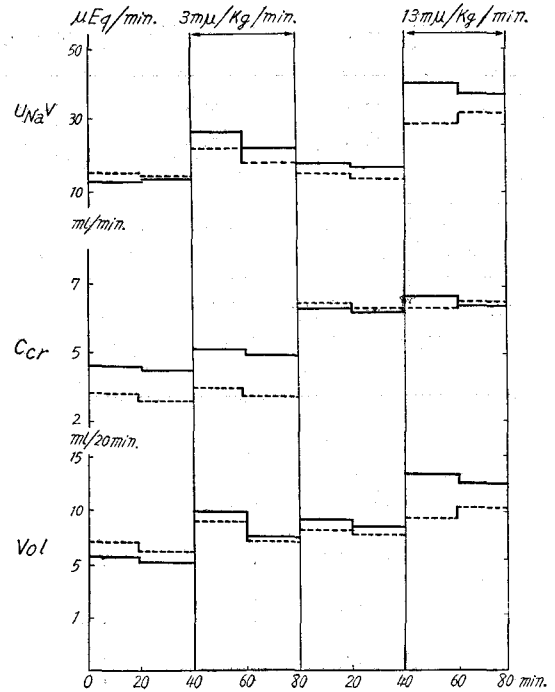


Fig. 3 Effect of oxytocin infused into one renal portal circulation on various parameters of renal function in the chicken.

Solid lines represent the infused kidney, broken lines the control side. Abbreviations as in other tables.

Table V. The effects of oxytocin (13μ/kg/min) infused into a renal portal circulation on renal function of the chicken during water diuresis.

| | V (ml/20min.) | | C _{cr} (ml/min.) | | U _{Na} V (μEq/min.) | |
|--------|------------------|--------------|------------------------------|-------------|---------------------------------|---------------|
| | E | C | E | C | E | C |
| before | 4.70 | 4.65 | 4.45 | 4.69 | 7.00 | 7.58 |
| after | 5.50 + 0.80 | 5.75 + 1.10 | 5.60 + 1.15 | 5.48 + 0.79 | 16.90 + 9.90 | 16.60 + 9.02 |
| before | 6.15 | 6.75 | 3.45 | 3.49 | 24.60 | 26.30 |
| after | 6.60 + 0.45 | 6.75 0.00 | 3.49 + 0.04 | 3.53 + 0.04 | 28.40 + 3.80 | 35.35 + 9.05 |
| before | 6.63 | 6.83 | 3.52 | 3.61 | 2.36 | 1.74 |
| after | 10.09 + 3.46 | 9.13 + 2.30 | 4.35 + 0.83 | 3.88 + 0.27 | 17.55 + 15.19 | 13.65 + 11.91 |
| before | 8.25 | 10.00 | 5.48 | 5.93 | 15.85 | 19.70 |
| after | 14.03 + 5.78 | 14.00 + 4.00 | 5.89 + 0.47 | 4.60 - 1.33 | 42.25 + 26.40 | 38.95 + 19.25 |
| before | 7.15 | 12.90 | 1.44 | 1.78 | 19.55 | 47.60 |
| after | 9.58 + 2.43 | 16.70 + 3.80 | 1.54 + 0.10 | 2.19 + 0.41 | 28.75 + 9.20 | 57.35 + 9.75 |
| before | 8.55 | 8.00 | 5.10 | 5.15 | 15.50 | 13.15 |
| after | 12.20 + 3.65 | 9.55 + 1.55 | 5.28 + 0.18 | 6.21 + 0.06 | 37.90 + 22.40 | 28.85 + 15.70 |
| before | 7.25 | 7.25 | 4.14 | 4.04 | 15.50 | 11.10 |
| after | 9.60 + 2.35 | 8.70 + 1.45 | 3.88 - 0.26 | 3.68 - 0.36 | 38.30 + 22.80 | 32.80 + 21.70 |
| before | 12.00 | 11.30 | 2.24 | 2.29 | 32.50 | 28.25 |
| after | 13.00 + 1.00 | 12.70 + 1.40 | 2.28 + 0.04 | 2.79 + 0.50 | 42.70 + 10.50 | 44.45 + 16.20 |
| before | 7.30 | 7.50 | 2.58 | 2.60 | 15.15 | 15.20 |
| after | 11.60 + 4.30 | 10.70 + 3.20 | 2.46 - 0.12 | 2.18 - 0.42 | 34.80 + 19.60 | 31.25 + 16.05 |

| | | | | | | |
|--------|------------|------------|-----------|-----------|-------------|------------|
| before | 7.50 | 8.00 | 4.39 | 5.11 | 22.85 | 29.65 |
| after | 11.00+3.50 | 10.00+2.00 | 5.27+0.88 | 5.42+0.31 | 41.55+18.70 | 38.80+0.15 |
| Mean | +2.772 | +2.08 | +0.325 | +0.027 | +15.82 | +13.78 |
| S. E. | ±0.535 | ±0.40 | ±0.15 | ±0.19 | ±2.36 | ±1.47 |
| P. | ns | | ns | | ns | |

Mean values from two or more successive clearance periods before and after administration of oxytocin and their differences are shown.

V=urine flow; Ccr=clearance of creatinine; $U_{Na}V$ =amount of sodium excreted in the urine. P=Probability of difference between E. and C.

Table V. The effects of oxytocin ($3m\mu/kg/min$) infused into a renal portal circulation on renal function of the chicken during water diuresis.

| | V (ml/20min.) | | Ccr (ml/min.) | | $U_{Na}V$ ($\mu Eq/min.$) | |
|--------|------------------|-----------|------------------|-----------|--------------------------------|-------------|
| | E | C | E | C | E | C |
| before | 7.20 | 6.25 | 6.50 | 6.00 | 19.90 | 17.35 |
| after | 8.30+1.10 | 7.20+0.95 | 6.10-0.40 | 6.05+0.05 | 27.00+7.10 | 10.40+2.05 |
| before | 3.70 | 3.60 | 3.16 | 3.19 | 13.60 | 13.30 |
| after | 5.00+1.30 | 4.30+0.70 | 3.47+0.31 | 3.48+0.29 | 14.10+0.50 | 14.00+0.70 |
| before | 6.10 | 5.30 | 3.04 | 3.04 | 10.80 | 9.20 |
| after | 7.20+1.30 | 5.60+0.30 | 3.52+0.48 | 3.30+0.26 | 13.80+3.00 | 11.60+2.40 |
| before | 5.00 | 4.70 | 5.35 | 5.43 | 18.00 | 18.60 |
| after | 10.70+5.70 | 6.10+1.40 | 5.42+0.07 | 5.55+0.12 | 26.00+8.00 | 25.10+6.50 |
| before | 2.90 | 4.70 | 3.92 | 4.40 | 13.60 | 17.60 |
| after | 3.90+1.00 | 6.60+1.90 | 4.28+0.36 | 3.90-0.50 | 15.90+2.30 | 19.30+1.70 |
| before | 7.20 | 6.60 | 2.46 | 3.23 | 9.75 | 6.62 |
| after | 8.50+1.30 | 6.60+0.00 | 2.55+0.09 | 3.41+0.18 | 25.35+18.60 | 19.45+12.83 |
| before | 5.70 | 6.50 | 3.60 | 2.66 | 12.05 | 13.98 |
| after | 8.20+2.50 | 7.40+0.90 | 3.97+0.37 | 2.78+0.12 | 23.75+11.70 | 19.83+5.85 |
| Mean | +2.00 | +0.88 | +0.183 | +0.074 | +7.31 | +4.58 |
| S. E. | ±0.645 | ±0.255 | ±0.052 | ±0.01 | ±2.38 | ±1.60 |
| P. | <0.001 | | >0.1(ns) | | >0.1(ns) | |

Abbreviations are as in other tables.

Table VI. Relationships between changes of various parameters of renal function after oxytocin.

| Infusion side | b § | a § | r § |
|----------------|--------|--------|---------|
| Ccr:V | +0.067 | +2.76 | +0.092 |
| Ccr: $U_{Na}V$ | -1.5 | +16.32 | +0.032 |
| V: $U_{Na}V$ | +3.46 | +6.24 | +0.825* |
| Control side | | | |
| Ccr:V | -1.01 | +1.07 | -0.148 |
| Ccr: $U_{Na}V$ | -5.34 | +13.9 | -0.212 |
| V: $U_{Na}V$ | +0.89 | +11.94 | +0.24 |

§ from the regression equation, $Y=bX+a$, r=correction coefficient.

*: significant. Data from the table V.

여 有意性이 있는 增加를 보이고 있다. 卽 13 μ /kg/min. 에서는 實驗腎뿐만 아니라 對照腎에 對하여도 作用이 거의 비슷하게 미치나 3 μ /kg/min. 의 量으로는 한쪽에 顯著한 作用을 나타냄을 보아 oxytocin의 作用이 다른 endogenous substance을 통한 二次的인 作用이 아니라 直接腎臟에 作用하는 것을 알 수 있었다. 이때의 諸機能間의 相關關係를 檢討해 보면 (Table VII) 亦是 Ccr와 尿量 또는 Ccr와 Na⁺의 배설량과의 사이에는 相關關係가 없으며 尿量과 Na⁺의 배설량과 사이에 密接한 關係가 있음을 여 주고 있다.

Fig. 4는 13 μ /kg/min로 投與한 例를 綜合해 본것을 圖示한 것이다. 縱軸에는 尿中 Na⁺ 배설량(U_{Na}V)을 橫軸에 volume(尿量)을 表示하였다. 卽 U_{Na}V와 volume 間에는 密接한 關係가 있음을 볼 수 있었다.

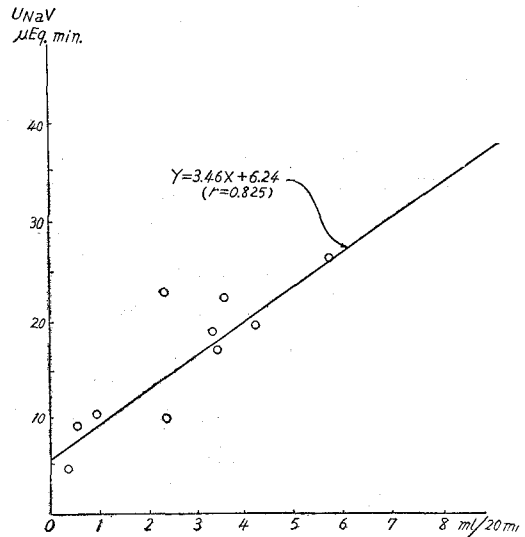


Fig. 4. The relationship between changes of urine flow and sodium excretion after oxytocin administered into a renal portal circulation. Data from the table V.

考 察

哺乳類의 腦下垂體後葉에는 oxytocin과 vasopressin (Arginine-vasopressin 돼지 에서는 Lysine-vasopressin)이 存在한다는 것이 알려진지 오래이나 脊椎動物中에서도 鳥類, 개구리 등에서는 vasopressin 대신에 그 前驅物質로써 oxytocin의 環狀構造와 vasopressin의 側鎖를 가진 arginine-vasotocin이 發見되어 生化學的인 進歩의 實例를 잘 보여 주고 있다. 한편 最近 蛋白質의 合成技術의 發展에 따라 지금까지 單一物質이라고 生覺했던 oxytocin에도 여러 類似物質이 (analogue) 存在한다³⁵⁾는 것이 示唆되고 여러 下等脊椎動物에서 4-1 leu-oxytocin 4-ser-8-1 leu-oxytocin등의 存在가 確立됨에 따라^{36,37)} 복잡한 分化의 系譜가 밝혀지고 있다. 한편 이와같이 分化구조의 進化外에도 hormone의 기능에 있어서도 進化되어 감이 主張되어 있다. ³⁶⁾ 卽 同一構造의 hormone이라도 動物의 進化에 따라 그것이 나타내는 生理學的作用이 달라진다고 한다.

本實驗에서 oxytocin은 답에 있어서 水利尿時에 뚜렷한 利尿作用 및 Natriuresis을 나타낸다는 것을 보여 주고 있다. 이때 全身血壓의 上昇또는 搏出量의 增加 없이도 腎內 hemodynamic state의 改善 卽 腎血流과 Ccr의 增加를 招來하였다.

또한 Sperber²²⁾에 準하여 一側의 腎臟에 投與하는 實驗에서는 間接的이 아니라 直接 腎臟에 對한 作用임을 보여 주고 있다.

以上の 結果에 對하여 腎臟生理學의 知見에 立脚하여 考察해 보건데 尿量이 增加하는 것은 첫째로 糸毬體濾過率의 增加에 基因하는 경우와 둘째 糸毬體濾過率의 變化없이 여러利尿劑의 作用 처럼 細尿管에서의 Na⁺ 再吸收抑制로 因한 境遇를 考慮할 수 있다.

Ccr (GFR)가 增加하게 되면 細尿管에 提供되는 濾液 및 輸送機轉에 對한 負荷(load)도 增加하게 될 것이다. 그러므로 renal tubule에서의 Na⁺ 再吸收能力이 抑制되지 않고 一定하다

하드레도 Na^+ 의 尿排泄量은 尿量과 함께 增加할 수 있다. 이 境遇에는 Ccr의 增加와 Na^+ 배설량의 增加사이에 더 나아가서는 尿량의 變化와의 사이에도 比例關係가 이루어질 것이 期待된다.

本研究에서는 Ccr의 增加에 比例하여 U_{NaV} 도 增加하는 듯 하였으나 統計적으로 有意한 相關關係는 없었다. (Table IV.) 따라서 本研究에서 oxytocin의 利尿作用은 腎臟에 있어서의 血力學的인 變化에만 基因하는 結果라고 斷定할 수 없다.

이와는 달리 細尿管에서의 再吸收抑制에 依해서만 이루어 지는 것이라면 Na^+ 배설량의 變動과 尿량의 變動사이에 密接한 關聯性이 있겠으나 糸毬體濾過率 變動과 尿량의 增加는 關係가 없을 것이다.

本研究의 結果는 細尿管에 對한 oxytocin의 作用을 示唆하고 있다. 그러나 細尿管에 對한 作用만으로는 oxytocin에 依한 糸毬體여과율의 增加를 說明할 수는 없다. 一般적으로 細尿管에 있어서의 再吸收抑制이 반드시 사구체여과율의 增加를 同伴하지는 않는다. 그러므로 사구체여과율의 增加로 因한 尿량의 增加도 oxytocin의 利尿作用에 貢獻할 수 있다는 것을 無視할 수 없다. 따라서 本研究에서의 利尿作用은 두가지를 兼한 狀態 即 Ccr의 增加와 細尿管에서 Na^+ 再吸收의 抑制에 基因한 것으로 推測된다. 糸毬體여과率의 變動과 尿量 및 Na^+ 배설량의 增加와의 사이에 有意한 相關關係가 없는 것은 細尿管에 對한 作用이 附加하였기 때문이라고 說明할 수 있다.

이와 같은 點은 개에 있어서의 oxytocin의 利尿作用^{14,15)}이나 자라에 있어서의 抗利尿作用¹⁶⁾은 다같이 renal tubule에는 關係없이 GFR의 變化에만 基因된 것이라고 主張한 바와는 달리 닭에 있어서는 GFR의 變化外에 tubule에서도 影響이 미치는 것이 다른 動物과 다른 特異한 點이다.

後肢靜脈內에 直接投與한 實驗에서도 靜脈內 投與時 觀察한바와 같은 Ccr의 增加와 tubule의 Na^+ 再吸收抑制을 確認할 수 있었다. (Table VII, Fig. 3) 또한 이 實驗으로써 oxytocin의 作用이 endogeneous substance를 通하여 二次적으로 作用한 것이 아니라 直接 作用함을 알 수 있겠다. 萬若 oxytocin이 變物質의 유리를 이르게하여 二次적으로 作用한 것이라면 兩側 腎臟에 다같이 作用했을 것이다. 또한 oxytocin의 腎臟에 對한 作用은 그 作用의 起始 또 回復의 迅速함도 이 點을 뒷받침하고 있다.

Oxytocin은 鳥類의 血壓을 下降시킨다는 것은 이미 알려져 있으며³¹⁾ 그 作用機轉은 末梢血管擴張에 依한 것으로³⁸⁾ 되어 있다. 全身血壓의 甚한 下降으로 因하여 腎臟에 들어가는 血流量이 減少하여 糸毬體에서의 濾過가 減少 내지 停止하여 抗利尿作用이 나타날 可能性도 있으나 本實驗에서 使用한 3~10 μ /kg/min.의 量으로서는 降壓作用은 볼 수 없었다. 그러나 腎臟自體內의 血管도 擴張한다면 血流量이 增加하여 利尿作用을 이르게 할 것이 豫想된다. 이와 같은 境遇는 本研究에서도 C_{PAH} 의 增加로 보아 確認할 수 없다.

Oxytocin은 닭의 産卵時에 多量遊離된다는 點¹⁹⁾을 考慮하여 볼 때 cloaca로 된 닭²⁰⁾에 있어서 本物質이 子宮收縮作用과 아울러 利尿作用을 나타냄으로써 産卵을 容易하게 할 수도 있다는 點은 興味 있는 일이다.

結 論

닭의 腦下垂體에는 ADH인 vasotocin과 더불어 oxytocin의 存左가 確認되어 있으나 그 生

理的 意義는 뚜렷치 않으며 특히 腎臟機能에 미치는 影響에 對하여서는 알려진바 없다.

本實驗에서 oxytocin의 닭의 腎臟에 對한 作用과 機轉에 對하여 水利尿狀態에서 研究檢 討한바 그 結果를 綜合結論하면 다음과 같다.

1) 靜脈內로 投與한 oxytocin ($3\sim 10\mu/\text{kg}/\text{min}$)은 利尿的으로 作用하였으며 尿量의 增加와 함께 電解質排泄 및 糸球體濾過率(Glomerular filtration rate=GFR)의 增加를 가져 왔다.

ii) 한쪽腎臟에 oxytocin ($3\text{m}\mu\sim 13\text{mu}/\text{kg}/\text{min}$.)을 注入한 實驗에서는 Ccr와 電解質배설 및 尿量의 增加는 兩側의 腎臟에서 다같이 볼 수 있었으나 注入한 쪽에 더욱 顯著함을 觀察하였다.

以上の 結果로 봐서 oxytocin.에 依한 尿量의 增加는 GFR의 增加에 따른 影響外에도 一部는 tubule에서의 Na^+ 再吸收抑制에 依한 것으로 이는 腎臟에 對하여 直接的으로 作用하며 內因性物質에 基因되는 二次的인 作用이 아님을 알 수 있었다.

本研究에 指導하여주신 德成女子大學教授 金在完博士와 全南大學校 醫科大學教授 鞠永棕博士님께 深甚한 謝意를 表하는 바입니다.

文 獻

- 1) Caldeyer-Barcia, R. and H. Heller: *Oxytocin*, Pergamon Press. (Oxford), (1961).
- 2) Dicker, S.E. and C. Tyler: *J. Physiol.*, **121**, 206 (1953).
- 3) Heller, H. and B.T. pickering: *J. physiol.* **155**, 98 (1961).
- 4) Munsick, R.A.: *Endocr.* **78**, 591. (1968).
- 5) Du Vigneaud, V., C. Ressler, J. M. Swan, C.W. Roberts, P.G. Katsoyannis and S. Gordon: *J. Am. chem. Soc.*, **75**, 4879 (1953)
- 6) Du Vigneaud, V., C. Renler and S. Trippett: *J. Biol. Chem.* **205**, 945 (1953).
- 7) Berde, B.: *Recent progress in oxytocin research*, p49, Charles C. Thomas, springfield, (1959).
- 8) Heidenreich, O., Y. Kook and E. Reus: *Arch. exp. path. pharmak.*, **243**, 136 (1962).
- 9) Heidenreich, O., Y. Kook, L. Baumeister und P. Keller: *Arch. exp. path. pharmak.* **245**, 321 (196).
- 10) Mirsky, I.A.: *Am. J. physiol.*, **204**, 842 (196).
- 11) Fraser, A.M.: *J. physiol.*, 101, 236 (1947).
- 12) Berde, B., and A. Cerlett: *Helv. physiol. acta.*, **14**, 129. (1956)
- 13) Brunner, H., G. Kuschinsky und G. peters: *Arch. exp. path. pharmak.* **228**, 457 (1956).
- 14) Heidenreich, G., Y. Kook, V. Ling und H. Menzel: *Arch. exp. path. pharmak.*, **239**, 328 (1962)
- 15) Heidenreich. O., Y. Kook, V. Ling und H. Mengel: *Arch. exp. path. pharmak.* **239**, 336 (1960)
- 16) 김충식 : 전남의대잡지 ; **5**, 63~73 (1968)
- 17) Brunner, H., G. Kuschinsky, O. Münchow und G. Peters: *Arch. exp. path. pharmak.* **230**, 80 (1957)
- 18) Cutting, W.C.: *Handbook of pharmacology*. 3rd Ed. Meredith Co. (New York). p.247. (1967)
- 19) Douglas, D.S., and P.D. Sturkie.: *Fed. proc.* **23**, 150 (1964)
- 20) Sperber, I., *Excretion*, Ed by A. J. Marshall, 1:409-489. *Academic press*, (New York (1960).
- 21) Kook, Y., K. Yun, and K.B. Cho.: *Nature* **204**, 385-386 (1964)
- 22) Sperber, I., *Nature*, **158**, 131 (1946)

- 23) Smith, H. W. : *The Kidney*, Oxford, med. publ. (New York) p. 18. (1951)
- 24) U. S. P. XVII. p. 476 (1965)
- 25) Phillips, R. A. : In peter and Van Slyke; *Quantitative clinical chemistry*. Vol. 2 Methods, Williams and Wilkins (Baltimore), (1943)
- 26) Smith, H. W., N. Finkelstein, L. Aliminosa, B. Crawford and M. Graber. : *J. clin. Invest.* **24** 228 (1945)
- 27) Söhreiner, G. E. : *proc. Soc. Exp. Biol and Med.* **74**, 117 (1950)
- 28) Mainland, D. : *Elementary medical statistics*, 2nd Ed, Saunders Co. (philadelphia) (1963)
- 29) Smith, H. W. : *The Kidney*. (Oxford). p. 182 (1951)
- 30) Caldeyro-Barcia, R., et al. : *J. pharmacol. exp. Therap.* **121**, 18 (1959)
- 31) Woodbury, R. A. and B. E. Abreu; *Am. J. physiol.* **142**, 114 (1944)
- 32) Berde, B. and A. Cerletti; *Acta. endocr.* **27**, 314 (1958)
- 33) Gaddum, J. H. : *J. H. ; J. physiol.* **65**, 434 (1928)
- 34) Coon, J. M. : *Arch. int. pharmacodyn.* **62**, 79. (1939)
- 35) Heller, H., B. T. Pickering, J. Maetz, F. Morel; *Nature.* **191**, 970 (1961)
- 36) Sawyer, W. H. : *Endocrinol.* **75**, 981 (1964)
- 37) berde, B., A. Cerleitt; *Klin. Wechr.* **42**, 1159 (1964)
- 38) Paton, D. N., and A. Watson; *J. physiol.* **44**, 413 (1932)