

家兎에 있어서 Sulfadiazine의 尿中 排泄機轉

高錫太, 鄭鍾南, 高玉鉉

朝鮮大學校 藥學大學 藥物學教室

Mechanism of Urinary Excretion of Sulfadiazine in the Rabbit

Suk Tai Ko, Chong Nam Chung and Ok Hyun Ko*

(Received Feb 5, 1972)

Renal pathways for excretion of sulfadiazine has been studied by standard clearance technique in the rabbit.

1. Large part of sulfadiazine filtered in the glomeruli is reabsorbed in the tubules, as visualized from the fact that Csd (clearance of sulfadiazine) amounts only a fraction of simultaneously measured Ccr (GFR).

2. Csd changed linearly with the rate of urine flow, whether it is increased by the diuretics or decreased by clamping ureter.

3. Csd remained unchanged until the plasma level of the drug reached 10.0 mg%, and the amount transported in the tubules increased linearly with the increase in the load, exhibiting no maximum capacity for transport.

4. Csd was increased by 2,4-dinitrophenol which is an uncoupling agent of oxidative phosphorylation and decreased by probenecid which is an uricosuric agent.

5. During sodium bicarbonate infusion net secretion of sulfadiazine by tubules observed.

All the evidences obtained in the rabbit indicated that sulfadiazine was reabsorbed by active, energy-requiring, or passive, simple diffusion, process, and secreted simultaneously by a probenecid-sensitive, active process.

緒 論

1940年 Roblin¹⁾등에 의하여 合成된 sulfadiazine은 殺菌 및 靜菌作用이 있는 化學療法劑의

* Dept. of Pharmacology, College of Pharmacy, Chon Sun University, Kwong Ju, Korea.

하나이다²⁻⁶). 이 藥品의 吸收, 體內分布에 關해서는 잘 알려져 있으며^{6,7}) 排泄에 對해서도 腎臟이 重要한 役割을 한다는 것과 sulfanilamide와 비슷하게 系毬體에서 濾過된 後 大部分이 腎細尿管에서 再吸收된다고 報告하였다^{6,7}).

또한 다른 sulfonamides⁹⁻¹²)와 같이 排泄量과 尿量과의 사이에는 密接한 關係가 있다고 主張^{6,7})하였는가 하면 Loomis¹³)등은 尿量の 影響을 否定하고 있는 外엔 尿中에 排泄되는 機轉에 對하여서 알려진 바 없다.

腎細尿管에서는 異物質 또는 分解產物을 內腔으로 分泌하고 反對로 重要한 物質은 腎細尿管을 通하여 體內로 再吸收하는等 여러가지의 特異한 輸送能力을 지니고 있음이 알려져 있으므로 本實驗에서는 sulfadiazine이 어느 機轉에 依하여 尿中으로 排泄되는가를 究明코져 하였다.

實 驗

實驗材料 및 方法

實驗에는 1.6~2.2 kg의 成熟家兔을 雌雄區別 없이 使用하였다.

麻醉는 urethane 1g/kg의 皮下注射로 行하였으며 토끼는 背位로 固定한後 頸部를 露出切開하여 氣管에 T字管을 連結하여 呼吸을 容易하게 하여두고 一側의 頸靜脉에다 가는 P. E. 管을 插入 注液 pump에 連結하였다.

靜脉內에 注入을 始作하여 2時間 가량 經過하면 尿量이 增加하여 一定해진다. 이때 sulfadiazine을 血中濃度에 一時에 到達하도록 prime injection後 곧이어 注入液內에 添加하여 一定한 血中濃度를 維持하도록 하였다. 血中濃度가 steady state가 되도록 prime injection 後 最少限 1시간後에 clearance期의 集尿을 始作하였다.

集尿는 下腹部를 symphysis위에서 正中線을 따라 小切開를 加하여 膀胱을 露出外轉한뒤 兩側의 輸尿管에다 各各 No. 50 또는 No. 90의 P. E관을 넣어 小試驗管에 받았다.

血液의 採取는 一側 股動脉에 插入하여 heparine-saline으로 채워둔 P. E관으로 부터 每 clearance期의 中央에 行하였으며 곧 遠沈 血漿을 分離하여 두었다가 尿試料와 함께 分析에 供하였다.

Sulfadiazine은 물에 難溶이므로 alkali에 溶解한後 acid로 다시 中和하여 使用하였다.

Sulfadiazine의 定量은 Smith¹⁴)등의 方法에 依하였고 creatinine은 Phillips의 方法¹⁵)에 依하였으며 血漿의 protein-free ultrafiltrate는 Toribara¹⁶)등의 方法에 準하였다.

本研究에 使用한 Sulfediazine은 日本德洋會社에서 求得하였다.

實驗 結果

[1] Sulfadiazine의 排泄과 尿量과의 關係

第1表는 0.9% 生理食鹽水를 注入하여 尿量을 增加시킨 家兎에 sulfadiazine을 投與하여 그 排泄量의 變動과 腎臟機能에 미치는 影響을 觀察한 例中 代表的인 實驗例이다. 이때에 尿量은 extracellular fluid의 增加와 Na^+ 再吸收率의 漸減으로 因하여 saline diuresis^{17,18)}을 나타낸다.

Sulfadiazine은 2期의 尿量 및 系毳體濾過率(glomerular filtration rate=G. F. R)을 觀察한 다음 40mg/kg로 注射後 0.6mg/kg/min. 로 注入하여 4期를 觀察하였다. 이때 尿量이나 GFR에 別變動이 없으나 Csd(sulfadiazine의 clearance)는 尿量에 比例하여 變化를 나타냈으며

Table 1. Pattern of renal excretion of sulfadiazine.

Time (min)	Vol (ml/20min)	Ccr (ml/min)	Usd ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Psd ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Sulfadiazine			
					Csd (ml/min)	Filt ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	excre	Reab (%)
0-2	020.0	5.00	0	0	0	0	0	0
20-40	13.0	4.50	0	0	0	0	0	0
Sulfadiazine, 40mg/kg, I.V. + 0.6mg/kg/min								
40-60	12.0	4.10	107.0	120	0.54	492	64	87.0
60-80	20.0	5.00	110.0	130	0.85	650	110	83.0
80-100	24.5	5.00	125.0	142	1.8	710	153	78.4
100-120	19.0	4.00	141.0	166	0.81	665	134	79.8

Female rabbit, 1.5kg, anesthetized with 1g/kg, urethane, s. b. Urine collection from ureter with indwelling catheter.

Abbreviations: Vol=rate of urine flow, Ccr=clearance of creatinine, Csd=clearance of sulfadiazine, Usd and Psd=concentration of sulfadiazine in urine and plasma, Excre=rate of excretion of sulfadiazine, Reab=fraction of filtered sulfadiazine reabsorbed in tubules.

모든 경우에 있어서 Ccr(=GFR)보다 낮으므로 再吸收됨을 알수 있었다.

이때의 renal tubule에서의 再吸收率은 78~87% 程度로 Goodman의 報告와¹⁹⁾ 一致하며 系毳體에서 濾過된 sulfadiazine의 大部分이 再吸收됨을 나타내고 있었다.

여기에서 sulfadiazine의 clearance는 尿量의 變動이 重要한 因子임을 짐작할 수 있었다. 따라서 尿量을 變化시키는 實驗을 多方向으로 施行하였다.

第2表는 5% mannitol을 注入하여 尿量을 增加시켰을때 sulfadiazine의 배설에 미치는 影響을 檢討한 實驗例이다.

Mannitol을 注入하기前 尿量이 2.8, 1.3ml/20min에서 60分後에 8.6ml/20min. 으로 約 4배의 增加를 하였을때 Csd는 0.37ml/min. 에서 0.88ml/min. 로 約 3배가량 增加하였고 Csd/Ccr는

Table 2. Influence of mannitol diuresis on the excretion of sulfadiazine

Time (min.)	Vol (ml/20min.)	Ccr (ml/min.)	Usd (μ g/ml.)	Sulfadiazine		
				Psd	Csd (ml/min.)	Csd/Ccr
-240: Infusion of a solution containing of 9g NaCl, 2g creatinine in a liter into jugular vein, with 1ml/min.						
-20: Prime inj. of 20mg/kg sulfadiazine, and 0.5mg/kg/min sulfadiazine was incorporated into infusion.						
0-20	2.4	5.08	96.0	48.3	0.338	0.070
20-40	1.8	4.92	193.0	47.0	0.370	0.075
41	Infusion changed to 5% mannitol solution.					
40-60	4.8	5.35	107.0	45.5	0.565	0.106
60-80	6.2	5.80	117.7	43.5	0.840	0.145
80-100	8.6	5.30	85.8	41.8	0.880	0.166

Male rabbit, 1.7kg, anesthetized with 1g/kg urethane, s.b.

Urine collection from ureter indwelling catheter.

Abbreviations as in other tables.

0.070, 0.075에서 0.166으로 2.5배의 증가율을 나타내고 있었다. 即 renal tubule에서 水分의 再吸收減少에 比例하여 sulfadiazine의 reabsorption rate도 적어짐을 볼수 있었다.

第3表는 natriuresis을 일으켜 強力한 利尿作用을 나타내는 Furosemide^{20,21)}을 4mg/kg/30min로 投與하여 顯著하게 尿량을 增加시켰을때의 sulfadiazine의 배설관계를 觀察한 것이다. 이때의 GFR의 變化는 볼수 없었으나 Csd는 尿량의 增加에 比例하여 增大됨을 볼수 있었

Table 3. Influence of diuresis on the excretion of sulfadiazine

Time (min.)	Vol (ml/20min.)	Ccr (ml/min.)	Usd (μ g/ml)	Sulfadiazine		
				Psd	Csd	Csd/Ccr
-240: Infusion of a solution containing of 9g NaCl, 2g creatinine in a liter into jugular vein, with 1ml/min						
-80: Sulfadiazine 20mg/kg i.v. +0.5mg/kg/min, added to the infusion						
0-20	2.20	10.40	113.0	67.9	1.83	0.175
20-40	1.80	8.50	108.0	68.0	1.44	0.170
Furosemide, 4mg/kg/30min.						
40-60	57.00	8.00	78.0	68.9	3.24	0.405
60-80	54.00	7.32	57.6	69.2	2.24	0.362
80-100	31.00	7.60	84.3	68.9	1.90	0.250

Male rabbit, 1.5kg, anesthetized with 1g/kg urethane, s.b. Urine was collected from ureter with indwelling catheter. Abbreviations as in other tables.

Table 4. Effect of clamping ureter on the clearance of sulfadiazine

Time (min.)	Vol (ml/min.)		Ccr (ml/min.)		Csd (ml/min.)		Csd/Ccr	
	L	R	L	R	L	R	L	R
0-20	1.33	0.88	3.13	4.34	0.90	0.80	0.287	0.189
20-40	1.23	0.80	3.95	3.17	0.84	0.91	0.213	0.287
Left ureter clamped								
40-60	0.35	0.90	2.39	4.17	0.31	0.70	0.130	0.168
60-80	0.35	1.05	2.91	4.53	0.32	0.77	0.110	0.170
Clamping removed								
80-100	1.00	0.95	3.84	4.05	0.54	0.69	0.140	0.170
100-120	0.90	0.83	3.14	3.92	0.50	0.66	0.159	0.168

Expt, No. 22, male rabbit, 1.75kg diuresis was induced by infusing 10% mannitol solution with a speed of 1ml/min. creatinine and sulfadiazine were included in the infusion solution. Both ureters were catheterized with P.E. tubing after median laparotomy, and urine was collected separately. L and R were kidney of left and right side. Abbreviations as in other tables.

으며 Csd/Ccr는 0.175, 0.170에서 0.405, 0.362로 有意性인 增加을 볼수 있었다.

第4表는 10% mannitol을 1ml/min. 速度로 注入하여 diuresis을 일으킨後 尿의 流出을 制限하여 renal tubule에서 오랫동안 머물게 하였을때 sulfadiazine의 배설은 어떻게 되는가 를 보고저 하였다.

이때 一側 腎臟은 對照로 하고 他側의 腎臟의 catheter을 가볍게 clamping하여 尿의 流出量을 1/3程度로 줄였을때 Ccr는 若干 減少하는듯 하나 有意性인 것은 아니었으며 Csd는 尿量의 減少와 같은 比率로 減少함을 볼수 있었다.

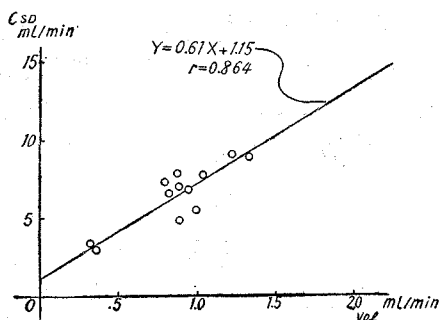


Fig. 1. Relation between the clearance of sulfadiazine and rate of urine flow. Csd=clearance of sulfadiazine, Vol=rate of urine flow. The protocol of the experiment was shown in the Table 4.

다시 ureter의 clamp을 놔주면 尿量은 거의 回復됨에 따라 Csd도 회복됨을 볼수 있었다.

이때의 Csd/Ccr는 對照腎의 0.187에서 0.168로 變化가 없는데 反하여 實驗腎은 尿의 流出量이 1.23ml/min.에서 0.35ml/min.로 감소함에 比例하여 0.213에서 0.130으로 감소를 나타냈다.

여기에 있어서 尿의 流出量과 Csd와의 變動과 相關關係를 求하여 왔다(Fig. 1.).

Fig. 1.에서 보는바와 같이 $r=0.864$ 로 尿量과 Csd間에 密接한 關係가 있음을 보여주고 있다.

[II] Sulfadiazine Clearance (Csd)와 血漿 內濃度와의 關係

Table 5. Influence of raising plasma levels of sulfadiazine on the clearance of sulfadiazine and other parameters of renal function.

Time (min.)	Vol (ml/20min.)	Ccr (ml/min)	Usd	Psd ($\mu\text{g/ml}$)	Csd (ml/min.)	Csd/Ccr
0-20	3.4	12.90	0	0	0	0
20-40	3.6	15.95	0	0	0	0
Sulfadiazine, (0.2mg/kg/min.) added to the infusion						
40-60	5.3	15.30	139.5	32.8	1.13	0.074
60-80	4.3	16.20	197.0	36.1	1.34	0.083
Sulfadiazine, (0.4mg/kg/min.) added to the infusion						
80-100	3.4	15.50	280.0	43.0	1.11	0.072
100-120	1.8	11.28	169.5	42.5	0.36	0.033
Sulfadiazine, (10mg/kg) I. V.						
120-140	3.5	13.90	472.0	64.0	1.29	0.093
140-160	14.1	18.20	122.0	60.0	1.44	0.078
Sulfadiazine, (30mg/kg) I. V.						
160-180	16.5	13.50	200.0	100.4	1.64	0.122
180-200	11.5	7.62	136.0	73.8	1.06	0.151

Expt, No. 9, 1.5kg. Diuresis was induced by infusing 3% glucose, 0.3% NaCl solution with a speed of 1ml/min.

Creatinine and sulfadiazine were included in the solution. Urine was collected from ureter with indwelling catheter. Abbreviations as in other tables.

糸球體에서 濾過된 sulfadiazine의 大部分이 細尿管에서 再吸收되는데 이 再吸收이 어떤 "Carrier-mediated" process에 依하여 能動的으로 이루어진다면 이 pump에 load(負荷)을 增加하여 飽和시키면 T_m (transfer maxima)值에 이를 것이고 Csd는 점점 커져 GFR와 비슷하게 될 것이다. 이와 같은 active reabsorption process의 存在與否를 確認하기 위하여 尿量이 크게 變하지 않는 狀態에서 血漿內의 濃度を 漸次的으로 增加시켰다.

이때의 實驗에서는 water diuresis(水利尿)을 일으켜 尿量이 一定하게된後 2 clearance期의 集尿後에 sulfadiazine을 0.2mg/kg/min.로 加하였다. 다음 2 clearance期의 後에 다시 0.4 mg/kg/min로 한後 sulfadiazine를 계단의으로 增量하여 血漿內의 濃度を 10.0 mg%까지 하였다. 이때의 GFR과 urine flow는 크게 變하지 않았으며 Csd도 큰 變化가 없었다. Csd/Ccr가 最終의 period에서 若干 增加한것은 尿量의 增加에 基因한 것으로 思料된다.

Fig. 2 이 實驗에서 tubular load($Psd \times Ccr$)와 transported amounts($Psd \times Ccr - Usd \times V$)와 關係을 보여준 그림이다.

이 그림에서 點線은 sulfadiazine이 T_m 가 存在하는 "carrier-mediated" process에 依하여 能動輸送(T_m -limited active transport)될 경우를 假想할때의 曲線이다. 本實驗에서는 sulfadiazine의 再吸收에는 T_m -Value가 없으며 따라서 "carrier-mediated" process가 아님을 알 수 있었다.

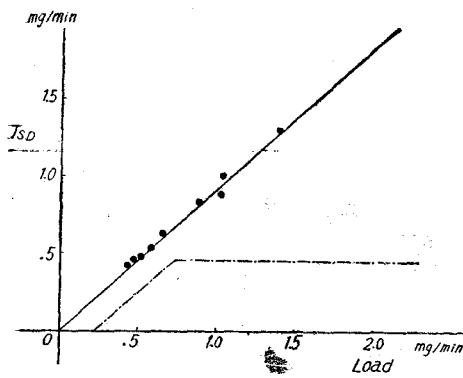


Fig. 2. Lack of maximum capacity for sulfadiazine transport.

Transported amount, $T_{sd} = C_{sr} \times C_{cd} - U_{sd} \times V$ increases linearly with the tubular load ($P_{sd} \times C_{cr}$). Hypothetical curve which a T_m -limited reabsorptive process would exhibit was shown in the right lower part of the figure (dotted line). The protocol is shown in the table 5.

【Ⅲ】Csd에 미치는 2,4-Dinitrophenol의 影響

다음에는 Oxidative phosphorylation을 uncouple하는 物質로 알려진²²⁾ 2,4-DNP가 sulfadiazine의 輸送에 어떤 影響을 미치는가를 보고저 하였다. water diuresis로서 尿量이 一定하여진後 sulfadiazine의 血漿內 濃度를 steady state로 한다음 control로써 3의 clearance 期의 集尿後 2,4-DNP을 10mg/kg로 注射하였다. 이때의 Ccr는 若干 減少를 나타냈으나 Csd는 오히려 增加하였다.

Sulfadiazine의 再吸收率은 83.9, 84.6%에서 61.7, 66.3%로 減少하였고 이와는 달리 排泄量은 47.4, 48.5 $\mu\text{g}/\text{min}$.에서 81.2, 71.9 $\mu\text{g}/\text{min}$.로 增加하였다. 2,4-DNP 投與後 urine flow가 若干의 增加를 보였기 때문에 Csd의 增加가 이에 基因된듯하나 Csd/Vol, 即 尿의 單位 流出

量에 對한 sulfadiazine의 排泄量이 2.72, 2.95에서 3.70, 3.55로 約 30%가 增大하였음을 나타내고 있어 sulfadiazine의 clearance의 增加가 尿의 流出量의 增加에 基因되었다고 보기는 어렵다. 다시 말하여 2,4-DNP가 sulfadiazine의 再吸收를 抑制하였으므로 排泄을 增加시

Table 6. Effect of 2,4-Dinitrophenol on the urinary excretions of Sulfadiazine.

Time (min.)	Vol (ml/20min.)	Ccr (ml/min.)	Usd ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Psd ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Csd (ml/min.)	Sulfadiazine excre filt ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Sulfadiazine reab (%)	Csd/Ccr	Csd/Vol
-240: Infusion of a solution containing of 30g glucose, 3g NaCl, 2g creatinine per liter into jugular vein, with a speed 1ml/min.									
-80: Prime injection of 20mg/kg sulfadiazine, and 0.5mg/kg/min. sulfadiazine was added into infusion.									
0-20	8.4	9.04	126.5	27.5	1.93	248.0	53.2	78.5	0.214
20-40	12.0	10.30	79.0	29.2	1.63	294.0	47.4	83.9	0.158
40-60	10.9	10.50	88.2	30.2	1.62	315.0	48.5	84.6	0.154
2,4-Dinitrophenol (10mg/kg) I.V.									
60-60	14.2	8.40	85.5	27.2	2.23	228.0	60.6	73.3	0.266
80-100	16.3	7.90	99.0	26.8	3.03	212.0	81.2	61.7	0.384
100-120	15.7	8.27	91.0	25.8	2.80	213.0	71.9	66.3	0.339
120-140	17.0	8.08	64.5	24.3	2.26	196.0	54.8	72.0	0.280

Expt. No. 13, male rabbit, 1.5kg. Abbreviations as in other tables.

킨 것으로 思料되었다.

[Ⅳ] Alkalic Rabbit에서의 實驗

Alkalosis을 일으킨 實驗에서는 2% NaHCO_3 을 注射液에 다 添加하여 1ml/min로 注入하였다. 이때의 sulfadiazine의 血漿內 濃度는 11.2mg%까지 增量하였다. 이 實驗에서 Csd는 血漿內의 濃度에 比例하여 增大하였으며, Ccr와의 比率이 1以下에서 1以上으로 上昇하여 Net reabsorption에서 net secretion으로 바뀌짐을 볼수 있었다.

Table 7. Influence of raising plasma levels of sulfadiazine on the clearance of sulfadiazine during alkalic diuresis.

Time (min.)	Vol (ml/20min.)	Ccr (ml/min.)	Sulfadiazine			Csd/Ccr
			U ($\mu\text{g/ml}$)	P	Csd (ml/min.)	
-240: Infusion of a solution containing of 2% NaHCO_3 , 0.9% NaCl into jugular vein, with a speed 1ml/min.						
-60: Prine injection of 100mg/kg sulfadiazine and 0.2mg/kg/min. S.D. was added into infusion.						
0-20	26.0	8.35	88.5	28.7	4.02	0.48
20-40	28.0	9.10	100.0	29.3	4.74	0.52
Sulfadiazine (0.4mg/kg/min.) added to the solution.						
40-60	18.0	7.38	523.0	62.5	7.40	1.00
60-80	26.0	6.38	426.0	65.8	8.42	1.22
Sulfadiazine (10mg/kg), I.V.						
80-100	16.0	7.09	875.0	85.4	8.20	1.16
100-120	16.0	7.58	765.0	68.0	9.00	1.19
Sulfadiazine (30mg/kg) I.V.						
120-140	19.0	8.23	1250.0	114.0	10.40	1.44
140-160	17.0	7.02	1095.0	102.0	8.90	1.27
160-180	16.0	7.10	890.0	84.0	8.48	1.20

Expt. No. 12, Male rabbit, 1.8kg

Abbreviations as in other tables.

[Ⅴ] Sulfadiazine의 尿中排泄에 對한 Probenecid의 影響

다음은 尿酸排泄을 增加시키므로써 痛風治療에 쓰이는 probenecid^{23,24})가 sulfadiazine의 배설에 對한 作用을 比較코져 하였다. 第9表는 이런 實驗中의 하나이다.

이 實驗에서는 probenecid의 弱한 利尿作用을²⁸) 反映하여 尿量이 若干 增加하였다.

여기에서 sulfadiazine의 여과량(細尿管에 對한 負荷)은 變하지 않았으나 Csd는 對照值에 比하여 39%, 排泄量($\text{Usd} \times \text{V}$)은 32%, Csd/Ccr 는 35% 減少하였고 Csd/vol 은 8.15에서 4.57로 顯著하게 有意性인 減少을 보였다. 이때의 再吸收率($\text{Psd} \times \text{Ccr} - \text{Usd} \times \text{V}$)은 12%의

Table 8. Effect of probenecid on urinary excretion of sulfadiazine.

Time (min.)	Vol (ml/20min)	Ccr (ml/min)	Usd ($\mu\text{g/ml}$)	Psd ($\mu\text{g/ml}$)	Csd (ml/min.)	Sulfadiazine				
						filt ($\mu\text{g/min.}$)	excre (%)	reab (%)	Csd/Ccr	Csd/Vol
0-20	7.3	8.26	457.0	73.5	2.30	608.0	169.0	75.8	0.278	6.20
20-40	6.0	8.86	543.0	74.3	2.19	659.0	163.0	75.2	0.248	7.30
40-60	5.2	8.11	605.0	74.3	2.12	604.0	157.0	74.0	0.261	8.15
Probenecid, (25mg/kg), I. V. + 25mg/kg/hr										
60-80	6.9	9.00	383.0	70.1	1.91	640.0	134.0	79.0	0.212	5.45
80-100	8.2	9.10	340.0	75.6	1.84	686.0	139.0	79.8	0.202	4.50
100-120	6.9	8.36	371.0	70.1	1.50	590.0	130.0	78.0	0.191	4.57
120-140	5.1	7.66	410.0	82.5	1.29	631.0	107.0	83.0	0.169	4.97

Expt, No. 31, male rabbit, 1.7kg. Infusion is similar to the experiment shown in effect of DNP. Abbreviations as in other tables.

增加를 보였다.

考 察

本研究의 結果는 clearance 實驗으로써 sulfadiazine이 細尿管에서 net reabsorption 이 일어나고 alkalic diuresis時엔 net secretion이 일어남을 보여주고 있다. 더 나아가서 reabsorption의 一部分이 2,4-DNP에 의하여 減少되며 probenecid에 의하여 分泌機轉이 減少됨을 보여 주었다.

腎臟機能의 研究에 있어서 가장 重要 不可缺한 方法이 clearance方法임을 再言하지 않는다. 여기에서는 개 또는 家兎의 細尿管에서 再吸收 또는 分泌되지 않는 creatinine의 clearance을 基準으로 이 보다 큰 clearance值를 갖는 物質은 細尿管에서 分泌되고 反對로 clearance值가 낮은 物質은 細尿管에서 再吸收 된다²⁵⁾. 그러나 尿酸이나²⁶⁾ 이 實驗에서와 같이 sulfadiazine은 細尿管에서 反對方向의 2가지 過程 即 再吸收와 함께 分泌機能이 存在하는 物質의 腎內運命은 간단하게 把握하기 힘들며 clearance 實驗으로써는 그 net effect만 알수 있고 實驗條件에 따라서는 正反對의 結果를 얻을수도 있다.

腎細尿管에 있어서의 物質再吸收의 過程은 大別하여 能動輸送과 受動輸送이 있다²⁷⁾. 어떤 物質이 內腔에서 peritubular fluid로 電壓 또는 濃度勾配(electrochemical gradient)를 逆行하여 輸送할때는 그細胞에 의하여 work가 行하여지고 energy가 必要하게 될것이며 能動輸送이 되겠으나, 만약 어떤 물질이 內腔에서 peritubular fluid로 electrochemical gradient를 따라 내려간다면 energy가 必要치 않고 受動的인 輸送이 된다. 能動수송에는 첫째, 單位時間內에 輸送되는量이 限定되어 있는 境遇 即 最大輸送能力(Tm)을 보이는 機轉이 둘째, 濾液이 細尿管 細胞와 接觸하는 時間 동안에 細胞壁을 두고 形成할수 있는 勾配에 의하여 左右되는 機轉 即 "gradient-time limited" transport로 나눌수 있으며 前者에는 glucose,

phosphate, sulfate, amino acid 등이屬하며 後者は Na^+ 가屬한다. 受動輸送의 例로는 水分은 全Nephron을 通하여 主로 Na^+ 再吸收에 依하여 생긴 osmotic gradient를 따라 再吸收되고 Cl^- 은 역시 Na^+ 의 再吸收로 因하여 생긴 電位差의 勾配에 따라 擴散되고 urea는 水分吸收로 因하여 생긴 濃度勾配를 따라 移動하게 되며 이 物質의 移動에 對하여 直接的으로 energy가 所要되지 않는다. 그러나 濃度勾配에 따라 내려가는 受動輸送에 있어서도 單純한 擴散으로써 說明할수 없는 境遇가 있고 그 數가 制限된 어느 特殊한 structure 또는 site에 依하여 “mediate” 또는 “facilitate” 되므로 facilitated diffusion²⁸⁾이란 機轉에 依하여 物質이 passive하게 downhill로 輸送되긴 하지만 그 mediating structure가 限定되어 있으므로 高濃度에 이르면 輸送이 制限된다.

本研究의 結果는 C_{SD} 가 尿量(Vol)에 따라 變化한다. Fig. 3.는 C_{SD} 와 Vol과의 關係를 여러가지 實驗의 結果로 부터 綜合하여 본 것이다.

Fig. 3.에서 보는바와 같이 어떤 方法으로 尿量を 變動시키더라도 尿량이 커짐에 따라 C_{SD} 도 增加하고 尿량이 減少함에 따라 C_{SD} 가 줄어드는것을 볼수 있었다.

Creatinine처럼 細尿管에서 再吸收되지 않는 物質의 clearance는 尿量の 影響을 받지 않으며 또 glucose, sulfate처럼 T_m -value가 있는 能動輸送物質도 尿量에 左右되지 않는다²⁶⁾²⁷⁾. 그러나 urea, pyrazinamide, zoxazolamide, hydrazine, monomethylhydrazine처럼 受動的으로 再吸收되는 物質은 水再吸收가 줄어들면 即 尿량이 增加하면 그 clearance가 커진다²⁹⁻³³⁾. 本實驗에 있어서 sulfadiazine도 urea等²⁹⁾⁻³³⁾과 비슷한 結果를 나타냈다.

一方 Walser³⁴⁾는 尿量과 clearance와의 密接한 關係의 成立은 T_m -value가 있는 能動輸送物質에 있어서도 half saturate以上 일때는 可能하다고 指摘하고 있으나 本實驗에서 行한 血中濃度는 half saturate以下일것으로 推測되는 모든 實驗에서도 vol.과 clearance의 linear relationship의 成立은 能動的인 수송을 배제하고 있다.

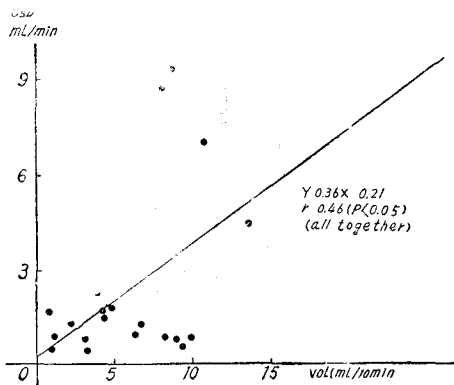


Fig. 3. Dependence of Sulfadiazine Clearance on the rate of urine of low.

C_{SD} =clearance of sulfadiazine,
Vol=rate of urineflow.

또한 T_m 值를 가지는 機轉에 依하여 再吸收된다면 그 物質의 血中濃度を 높여서 細尿管에 對한 負荷가 T_m 值를 超過하게 되면서부터 그 clearance值는 增加하기 始作하여 C_{cr} 에 接近하게 된다. Fig. 2에서 表示한 例에서와 같이 sulfadiazine의 load에 正比例하여 輸送된 量이 增加하는 것은 이 物質이 受動的으로 再吸收됨을 證明한 것이다. 나아가서 C_{SD} 가 urinary pH에 影響을 받는다(Table 8)는 點은 sulfadiazine이 passive diffusion임을 더욱 強調했다. 以上の 모든 증거는 이 diffusion이 facilitated diffusion이 아니라 simple diffusion임을 알수

있었다. 그러나 2,4-DNP에 의한 Csd의 增加, probenecid에 의한 Csd의 減少에 對한 說明은 simple diffusion만으로는 곤란하다.

Clearance方法은 어느 物質의 net movement만을 파악할수 있으며 萬若 어떤 物質이 uric acid³⁵⁾처럼 再吸收와 分泌의 두가지 機轉이 共存할 境遇, 또는 nephron의 一部分이 特히 proximal tubule에서 어떤 active process가 localized되어 있고 distal tubule에서 passive하게 equilibrate한다면 이것은 判別하기 힘들다.

따라서 本研究에서도 2,4-DNP probenecid등의 實驗結果로 보아 sulfadiazine의 細尿管에서의 輸送은 單純하지는 않는 것으로 思料된다.

2,4-DNP는 oxidative phosphorylation을 uncouple²¹⁾(ATP의 生成抑制)하는 物質이다. 이 物質에 依하여 sulfadiazine의 再吸收率이 減少한다는것은 무엇을 뜻하는가 다시 말하여 energy源인 ATP의 결핍에 依하여 배설의 增加 即 再吸收가 減少한다는 것은 어느 部位인지 모르나 能動的인 再吸收가 潜在하고 있음을 示唆하고 있다.

Probenecid는 Bayer³⁶⁾에 의하여 當時에는 아주 高價이던 penicillin의 尿中排泄을 抑制할 目的으로 合成된 物質으로써 penicillin, phenol red, para-amino-hippuric acid등의 有機酸의 能動輸送이 選擇적으로 抑制되는 反面에 N-methylnicotinamide등의 organic base transport system에는 何等의 影響을 미치지 못함이 알려져 있으며 지금은 尿酸排泄促進劑²³⁻²⁴⁾로써 그리고 腎臟生理의 研究道具로서 널리 使用되고 있다.

本研究에 있어서 probenecid에 依하여 細尿管에서 sulfadiazine의 再吸收가 오히려 促進되며 尿中排泄이 減少되는 것을 볼수 있었다. 그러나 alkalosis時에 나타났던 바와같이 net secretion을 暗示하고 있음을 고려하고 동시에 probenecid의 作用 즉 uric acid의 再吸收억제, PAH(p-amino hippuric acid), penicillin의 分泌抑制 등으로 봐서 probenecid가 sulfadiazine의 net reabsorption의 促進에 依해서가 아니라 net secretion의 抑制로 因한 排泄量이 減少되는 것으로 推測된다.

따라서 糸毬體에서 濾過된 sulfadiazine의 大部分이 受動的인 再吸收가 일어나며 極히 적은 一部에서 能動的인 輸送(再吸收및 分泌)이 있는 것으로 思料된다.

그러나 그 部位에 對하여서는 더 研究할 問題라고 생각된다.

結 論

家兎에 있어서 sulfadiazine의 尿中排泄機轉을 clearance方法으로 究明하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. Sulfadiazine의 clearance(Csd)는 Ccr(GFR)에 比하여 훨씬 낮으며 大部分이 細尿管에서 再吸收 되었다.
2. Sulfadiazine의 clearance는 尿量을 增加시켰을 境遇에나 尿量을 減少시켰을 境遇에도 尿量에 比列하여 增減함을 볼수 있었다.

3. Sulfadiazine의 clearance는 sulfadiazine의 血中 濃度를 10.0 mg%까지 增量시켰을 때 도 커다란 變化가 없었으며 細尿管에 輸送된 量은 負荷에 正比例하고 最大輸送能力을 觀察할 수 없었다.

4. 2,4 Dinitrophenol은 Csd을 增加시켰고 probenecid는 Csd을 減少시켰다.

5. NaHCO₃을 注入한 實驗에서는 net secretion을 나타냈다.

以上の 實驗으로 보아 sulfadiazine은 家兎의 細尿管에 再吸收 및 分泌가 同時에 일어나며 再吸收는 能動輸送과 受動輸送이 共存하고 分泌過程은 probenecid에 影響을 받는 能動輸送 機轉에 依함을 알 수 있었다.

文 獻

- 1) Roblin, R.O., Jr., J.H. Williams, P.S. Winnek, and J.P. Englis.: *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 2002 (1940)
- 2) Neipp, L., W. Sackmann, and J. trypod.: *Antibiotica et Chemotherapica. advances* **9**, 19 (1961)
- 3) Woods, D.D.: *J. Gen. Microbiol.*, **29**, 687 (1962)
- 4) Burchall, J., R. Ferone, and G. Hitchings.: *Ann. Rev. Pharmacol.* **5**, 53 (1965)
- 5) Brown, G.M.: *J. Biol. Chem.*, **237**, 536 (1962)
- 6) Reinhold, J.G., H.F. Flippin, L. Schwartz. and A.H. Domm.: *Am. J. M. Sc.*, **201**, 106 (1941)
- 7) Beyer, K.H., L. Peters, E.A. Parch, and H.E. Russo.: *J. Pharm. Exper. Therap.*, **82**, 239 (1944)
- 8) Smith, H.W.: *The Kidney, Structure and Function in Health and Disease*, Oxford Univ. Press, New York, (1951)
- 9) Earle, D.P., Jr.: *J. Clin. Invest.*, **23**, 914 (1944)
- 10) Stewart, J.D., G.M. Rourke, and J.G. Allen: *J.A.M.A.*, **110**, 1885 (1938)
- 11) Marshall, E.K., Jr., K. Emerson, Jr., and W.C. Cutting: *J. Pharm. Exper. Therap.*, **61**, 191 (1937)
- 12) Marshall, E.K., Jr., K. Emerson, Jr., and W.C. Cutting: *J. Am. Med. Ass.*, **103**, 953 (1937)
- 13) Lcomis, T.A., R.S. Hubbard, and G.F. Koepf: *Am. J. Physiol.*, **139**, 193 (1943)
- 14) Smith, H.W., N. Finkelstein, L. Alimoso, B. Crawford, and M. Graber: *J. Clin. Invest.*, **24**, 288 (1945)
- 15) Phillips, R.A.: In Peter and Van Slyke: *Quantitative Clinical Chemistry, Vol. 2, methods*, Williams & Wilkins (Baltimore), (1943)
- 16) Toribara, T.Y., A.R. Terepka and P.A. Lewey: *J. Clin. Invest.*, **36**, 738 (1957)
- 17) De Wardender, H.H., I.H. Mills, W.E. Clapham and C.J. Hayter: *Clin. Sci.*, **21**, 249 (1961)
- 18) Dirks, J.H., W.J. Cirksena and R.W. Berliner: *J. Clin. Invest.*, **44**, 1160 (1965)
- 19) Goodman, L.S., and Gilman, A.: *The pharmacological Bases of Therapeutics. 3rd. ed.* (The Macmillan Company, New York) P. 1153(1965)

- 20) Suki, W., F.C. Rector, Jr., and D.W. Seldin: *J. Clin. Invest.* **44**, 1458 (1965)
- 21) 高錫太: 藥劑學會誌 **1**, 85 (1971)
- 22) Lehninger, A.L. and C.L. Watkins: *Ann. Rev. Biochem.*, **31**, 47 (1962)
- 23) Kessler, R.H., K. Hierholzer, and R.S. Gurd: *Am. J. Physiol.*, **197**, 601 (1959)
- 24) Yn, T.F., L. Berger, S. Kupfer and A.B. Gutman: *Am. J. Physiol.*, **199**, 1199 (1960)
- 25) 閔丙甲: 全南醫大雜紙 **5**, 371 (1968)
- 26) Gutman, A.B. and T.F. Yü: *Am. J. Med.*, **23**, 600 (1957)
- 27) Pitts, R.F.: *Physiology of the kidney and body fluids, Yearbook Med. publ. (Chicago) 2nd ed.*, (1968)
- 28) Christensen, H.N.: *Biological transport. Benjamin* (New York) (1962)
- 29) Shannon, J.A.: *Am. J. Physiol.*, **123**, 182 (1938)
- 30) 鞠梗: 全南醫大雜紙, **7**, 17 (1970)
- 31) Maroske, D. and I.M. Weiner: *J. Pharm. Exper. Therap.*, **159**, 409 (1968)
- 32) Coe, F.L. and P. Körtz: *Am. J. Physiol.*, **212**, 394 (1967)
- 33) Coe, F.L., R.W. Howe and J.A. Goetting: *J. Pharm. Exp. Therap.*, **163**, 216 (1968)
- 34) Walser, M.: *J. Theor. Biol.*, **10**, 307 (1966)
- 35) Yü, T.F. and A.B. Gutman: *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **96**, 264 (1957)
- 36) Beyer, K.H., H.F. Russo, E.K. Tillson, A.K. Miller, W. F. Verwey and S.R. Gass: *Am. J. Physiol.*, **166**, 625 (1951)