

## Hydrocortisone 의 신동맥 주입이 acetazolamide 및 aminophylline 의 이뇨작용에 미치는 영향\*

가톨릭대학 의학부 약리학교실

이 종 화 · 이 덕 희 · 조 규 철

=Abstract=

### Effect of Hydrocortisone infused into a Renal Artery on the Diuretic Actions of Acetazolamide and Aminophylline

Jong Hha Lee, Duck Hee Lee and Kyu Chul Cho

*Department of Pharmacology, Catholic Medical College,  
Seoul, Korea*

This study was carried out to observe the direct effect of hydrocortisone on renal function by infusing it into a renal artery. Hydrocortisone (5mg/kg) or saline (0.5 ml/kg) was infused directly into the left renal artery of the rabbit, the right kidney was left intact to serve as a control for general action of acetazolamide (10 mg/kg) or aminophylline (10 mg/kg), which was administered intravenously 30 minutes after the direct infusion of pretreated drugs (hydrocortisone or saline). The changes of urine volume, pH, urinary excretion rates of  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  and  $\text{Cl}^-$ , and the clearances of inulin and PAH were measured at an interval of 10 minutes for half an hour after the direct infusion of hydrocortisone or saline, and for one hour after intravenous administration of acetazolamide or aminophylline.

The results of the experiment were as follows:

1. Significant changes in urine volume and urinary electrolytes (excreted rates of  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  and  $\text{Cl}^-$ ) were observed in the hydrocortisone-infused group 10 minutes after the administration of acetazolamide, compared with the saline-infused group. Especially, the effect was more potent on the infused (left) side than on the contralateral (right) side.
2. Significant changes in urine volume and urinary electrolytes were also observed in all the aminophylline-treated groups, but no remarkable difference was noticed between the hydrocortisone-infused group and the saline-infused group, nor between the left and right sides.
3. No significant changes in the clearances of inulin and PAH were in the infused (left) side of all the experimental groups, as compared with the contralateral (right) side.

From the above results, it is obvious that hydrocortisone infused into a renal artery exerts diuretic action when administered in combination with acetazolamide, and the mechanism of action rests not on its hemodynamic change for renal blood flow, but on the potentiation of carbonic anhydrase inhibiting action. However, the exact mode of action remains yet to be clarified.

\* 본 논문은 1974년도 문교부 학술연구 조성비에 의하여 연구되었음.

## 머 리 말

各種 steroid 호르몬이 生體의 여러 臟器에 影響을 미치는 事實과 특히 여러 酸素系의 活性度에 密接한 作用을 나타내는 事實은 副腎摘出實驗等으로 밝혀진 바 있으며 또한 glucocorticoid 가운데 hydrocortisone의 投與로 肝의 各種酵素의 活性의 增加와 腎의 arginase나 proline oxidase의 活性度가 增加된다고 報告되어 있다(Mills, 1965). 일반적으로 steroid 호르몬이 腎臟에서  $\text{Na}^+$ 의 貯溜作用이 있음은 周知의 事實이다. 그러나 副腎不全을 惹起시킨 實驗動物에서 cortisol 投與로 腎의 papilla, medulla 및 cortex의  $\text{Na}^+$  및 水分含量에 若干의 減少를 招來하였음을 Kessler等 (1964)이 報告한 바 있고 Raisz等 (1957)은 大量(200 mg~500 mg)의 cortisone과 hydrocortisone 投與로 사람에 있어서  $\text{Na}^+$  및  $\text{K}^+$ 의 排泄이 增加되고 糸毬體濾過率의 증가와 요양증가등의 作用이 나타남을 報告한 바 있었다. 김유성과 조규철(1973)은 acetazolamide의 carbonic anhydrase 活性抑制作用에 對한 corticosteroid의 影響을 報告한 바 있고 송병숙과 조규철(1974)은 acetazolamide의 carbonic anhydrase 活性抑制作用에 對한 hydrocortisone과 aminophylline을 併合投與時의 影響을 報告한 바 있다. 著者들은 hydrocortisone의 前處置에 依한 各種利尿劑의 增強效果가 腎臟에 對한 直接作用인지의 可否를 究明하는 同時에 그 作用機轉을 밝히기 爲하여 腎臟은 左右로 分別하여 左側腎動脈에 hydrocortisone을 直接注入한 다음 acetazolamide 및 aminophylline을 各各 投與하여 左右兩側의 腎臟의 利尿作用을 比較觀察하여 그 結果를 報告하는 바이다.

## 재 료 및 방 법

實驗動物은 體重 1.8~2.3 kg의 健康한 白色 숫토끼를 一定한 飼料로 一週日 以上 飼育한 다음 使用하였다. 토끼의 體重 매 kg 당 35 mg의 pentobarbital sodium을 귀정맥에 주사하여 마취시킨 다음 고정대위에 배위(背位)로 고정하고 우측 대퇴정맥을 노출하여 polyethylene tube (NE; 22)을 삽입하고 생리적 식염수에 0.3% inulin과 0.04% PAH (para-aminohippuric acid)을 가한 혼합액을 0.5 ml/min/kg의 속도를 실험개시부터 종료시까지 계속 주입하였다. 우측 대퇴정맥을 노출하여 polyethylene tube (NE; 22)을 삽입하고 heparin을 가한 생리적 식염수를 채워 두었다가

집노증간의 체혈에 사용하였다.

집노를 하기 위하여 토끼의 치골봉합 윗부분을 정중선을 따라 3~4 cm 정도 切開하여 膀胱을 노출한 다음 양측 수뇨관에 polyethylene tube (NE; 19)을 각각 삽입하여 좌우 따로 집노에 사용하였다. 한편 좌측 대퇴정맥을 노출하여 polyethylene tube (NE; 22)을 삽입하고 이 tube의 끝이 좌측신 동맥입구에 닿은 것을 확인한 다음 생리적 식염수 혹은 hydrocortisone의 주입에 사용하였다. 이같은 수술조작이 끝난 다음 inulin 35 mg/kg와 PAH 3.5 mg/kg의 prime dose를 생리적 식염수에 용해하여 정맥내로 주입하였으며 요량배설이 일정해진 다음 규칙적 집노와 체혈을 시작하였다.

토끼는 4~9마리씩을 한군으로 하여 다음과 같은 4가지 실험군으로 구분하였다.

1. 생리적식염수 (0.5 ml/kg) 및 acetazolamide (10 mg/kg)병합 투여군
2. hydrocortisone (5 mg/kg) 및 acetazolamide (10 mg/kg)병합 투여군
3. 생리적식염수 (0.5 ml/kg) 및 aminophylline (10 mg/kg)병합 투여군
4. hydrocortisone (5 mg/kg) 및 aminophylline (10 mg/kg)병합 투여군

위의 4가지 실험군은 좌우의 신장을 各各 분리하여 비교하였다. 약물 투여전에 대조치를 얻기 위하여 10분 간격으로 3번 체노와 체혈을 한 다음 1, 3군에서는 생리적식염수 (0.5 ml/kg)를, 2, 4군에 있어서는 hydrocortisone (5 mg/kg)를 미리 고정 시켜놓은 polyethylene tube를 통하여 좌측 신동맥내에 주입한 다음 10분간격으로 3번 체노와 체혈을 실시하였다. 그 다음 1, 2군에서는 acetazolamide (10 mg/kg)을, 3, 4군에 있어서는 aminophylline (10 mg/kg)을 각각 0.5 ml/kg의 생리적 식염수에 용해하여 대퇴정맥내에 주사한 다음 10분 간격으로 6번 체노와 체혈을 실시하였다.

혈액은 매회 2 ml를 채혈하였다. 혈중  $\text{Na}^+$  및  $\text{K}^+$  농도는 flamephotometer (Instrumentation Lab. Inc. Model 143)로,  $\text{Cl}^-$  농도는 chloridometer (Buchler-Cotlove Inst. N.J.)로, pH는 digital pH meter (Orion Research, Model 701)로 각각 측정하였다. inulin의 측정은 Schreiner (1950) 방법으로, PAH의 측정은 Smith等 (1945)의 방법에 의하였으며 본 실험에서 사용한 약물은 다음과 같다.

hydrocortisone acetate suspension U.S.P (Pfizer Lab., N.Y.)

aminophylline U.S.P. (Torigian Lab., N.Y.)

acetazolamide (Ledere Lab.)

inulin (Ishizu Seiyaku, Osaka, Japan)

PAH (Matheson Coleman & Bell, N.J., U.S.A.)

### 성 적

#### 1. hydrocortisone 주입이 acetazolamide 의 이뇨 작용에 미치는 영향

##### ① 요량의 변동

생리적 식염수를 주입한 후 acetazolamide 를 투여한 군에서 대조실험의 평균요량이 좌우 각각 3.51±0.22 ml/10 min 및 3.12±0.18 ml/10 min 이었으며 좌측 신동맥으로 직접 생리적 식염수를 주입한 후 10분, 20분 및 30분 경과시에 좌측은 각각 4.65±0.93 ml/10 min, 4.45±1.23 ml/10 min 및 4.63±0.98 ml/10 min 이었고, 우측은 각각 4.20±0.62 ml/10 min, 3.7±0.82 ml/10 min 및 3.03±0.69 ml/10 min 로서 대조치와 별다른 변동이 없었다. acetazolamide 를 투여한 후 10분, 20분, 30분, 40분, 50분 및 60분 경과시의 좌측 요량은 각각 6.03±1.24 ml/10 min (P<0.01), 5.50±1.04 ml/10 min (P<0.05) 5.6±1.07 ml/10 min (P<0.05) 5.48±0.94 ml/10 min (P<0.05), 5.95±1.17 ml/10 min (P<0.05) 및 5.20±1.23 ml/10 min 로서 약물투여 10분후에 비교적 유의한 증가를 보였으며, 우측에서는 각각 5.93±0.82 ml/10 min (P<0.05), 4.03±0.78 ml/10 min, 4.7±0.83 ml/10 min, 4.28±0.79 ml/10 min, 4.23±0.89 ml/10 min 및 4.25±0.78 ml/10 min 로서 약물투여 10분후 유의성 있는 증가를 보였으나 큰 변동은 없었으며 좌우 신장 사이에도 별차이가 없었다.

한편 hydrocortisone 을 直注한 실험군에 있어 좌우측의 대조실험의 평균 요량은 각각 4.02±0.38 ml/10 min 및 3.72±0.34 ml/10 min 이었으며 hydrocortisone 을 주입한 좌측의 요량은 10분, 20분, 및 30분 경과시 각각 4.32±0.86 ml/10 min, 2.97±1.09 ml/10 min 및 2.97±1.12 ml/10 min 이었으나 acetazolamide 투여후 10분, 20분, 30분, 40분, 50분 및 60분 경과시 각각 9.22±1.22 ml/10 min (P<0.001), 4.24±0.82 ml/10 min, 4.87±0.97 ml/10 min, 4.53±0.91 ml/10 min, 4.89±0.98 ml/10 min 및 4.01±0.80 ml/10 min 로 약물투여 10분후 현저한 요량증가를 나타내었다. 우측에서는 acetazolamide 투여전 30분간의 10분간격 요량은 각각 3.76±0.76 ml/10 min, 3.26±0.79 ml/10 min 및 2.41/0.54 ml/min 이었으며 acetazolamide 의 투여후의 요량은 각각 6.56±0.86 ml/10 min (P<0.01),

3.94±0.82 ml/10 min, 4.08±0.79 ml/10 min, 4.70±0.95 ml/min, 4.20±1.05 ml/10 min 및 2.97±1.10 ml/10 min 로 약물 투여후 10분 경과시 유의한 증가를 보였다(표 1참조). acetazolamide 투여 후 처음 10분간의 요량은 좌우측 사이에 현저한 차이를 나타내었다.

##### ② 전해질 배설의 변동

###### a) Na<sup>+</sup> 배설의 변동 :

생리적 식염수를 주입한 좌측에서의 Na<sup>+</sup> 배설량은 생리적 식염수 주입전의 평균 대조치는 73.69±5.57 μEq/min 이었고, 생리적 식염수 주입후 10분, 20분 및 30분 경과시 각각 75.74±10.52 μEq/min, 74.38±11.21 μEq/min 및 73.67±12.53 μEq/min 이었으며, acetazolamide 투여후 10분, 20분, 30분, 40분, 50분 및 60분 경과시 Na<sup>+</sup> 배설량은 각각 95.43±26.92 μEq/min (P<0.05), 88.08±12.64 μEq/min (P<0.05), 94.43±17.20 μEq/min (P<0.05) 90.64±14.22 μEq/min (P<0.05), 90.10±9.27 μEq/min (P<0.05) 및 86.24±13.52 μEq/min (P<0.05)으로 계속 유의한 증가 (P<0.05)를 보였다. 우측신장의 대조실험 평균치는 61.67±4.98 μEq/min 로 좌측과 별 차이가 없었으며 좌측신동맥에 생리적 식염수를 주입한 후 10분 20분 및 30분 경과시 Na<sup>+</sup> 배설량은 각각 67.04±10.21 μEq/min, 66.15±8.97 μEq/min 및 75.50±10.22 μEq/min 이었으며 다시 acetazolamide 투여 후 10분, 20분, 30분, 40분, 50분 및 60분 경과시 Na<sup>+</sup> 배설량은 각각 86.71±15.57 μEq/min (P<0.05) 84.30±11.58 μEq/min (P<0.05), 85.19±13.57 μEq/min (P<0.05) 76.98±16.52 μEq/min, 76.87±12.52 μEq/min 및 79.83±12.26 μEq/min 로 유의성 있는 증가를 나타내었다.

한편 hydrocortisone 을 주입한 토끼에서의 Na<sup>+</sup> 배설량은 좌측 대조실험 평균치는 63.47±3.21 μEq/min 이었고 hydrocortisone 주입후 10분, 20분 및 30분 경과시 각각 78.33±12.05 μEq/min, 82.30±12.66 μEq/min (P<0.05), 및 81.38±12.52 μEq/min (P<0.05)로 대조치에 비하여 약간 유의성 있는 변동은 볼 수 있었으며, acetazolamide 투여후 10분, 20분, 30분, 40분, 50분 및 60분 경과시 Na<sup>+</sup> 배설량은 각각 114.40±20.80 μEq/min (p<0.001), 75.55±16.07 μEq/min, 85.22±18.13 μEq/min (P<0.01), 85.88±13.21 μEq/min (P<0.01), 85.25±12.28 μEq/min (P<0.01) 및 79.00±12.15 μEq/min 로서 약물투여 10분 경과시 가장 유의한 증가 (P<0.001)를 보였다. 우측에서는 평균 대조치가 61.37±4.29 μEq/min 이었고 hydrocortisone 을 신동맥에 주입한 후 10분, 20분, 및 30분, 경과시 우측의 Na<sup>+</sup> 배설량은 각각 63.28±9.74 μEq/min, 60.39

±9.29  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  및 62.01±6.46  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 로서 좌측에 비하여 약간  $\text{Na}^+$  배설량이 적었으나 유의한 차이는 없었다. acetazolamide 투여 후 우측 신장에서의  $\text{Na}^+$  배설량은 10분, 20분, 30분, 40분, 50분, 및 60분 경과시 각각 82.52±12.69  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  ( $p < 0.05$ ), 70.69±10.88  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 66.22±10.19  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 69.60±10.71  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 및 61.25±9.42  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 로 acetazolamide 투여 후 10분 경과시 약간 유의한( $P < 0.05$ ) 증가를 보였다(표 1참조). acetazolamide 투여 후 처음 10분간의  $\text{Na}^+$  배설량의 증가에 있어 좌측과 우측 사이에는 현저한 차이가 있었으며, 이 증가는 생리적 식염수 투여군에 비하여도 현저한 증가이었다.

b)  $\text{K}^+$  배설의 변동 :

생리적 식염수를 주입한 실험군에서 좌측과 우측의  $\text{K}^+$  배설량의 대조실험 평균치는 각각 7.89±1.17  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  및 8.18±1.21  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 였고, 생리적 식염수를 좌측의 실험군에 주입한 후 10분, 20분, 및 30분 경과시 좌측신장의  $\text{K}^+$  배설량은 각각 8.71±1.59  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 8.72±1.78  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  및 8.92±1.23  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 였고 우측은 9.60±1.32  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 8.34±2.21  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  및 7.60±1.69  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 으로 좌우신장 사이에 별 차이가 없었다. acetazolamide 투여 후 10분, 20분, 30분, 40분, 50분 및 60분 경과시 우측에서는 각각 10.56±1.98  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  ( $P < 0.05$ ), 8.39±1.58  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 8.98±2.12  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 7.23±1.23  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 7.34±1.63  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  및 7.75±1.83  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 로 큰 변동은 없었으며, 좌측에서도  $\text{K}^+$  배설량이 각각 10.91±1.69  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  ( $P < 0.05$ ), 8.95±1.78  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 9.17±1.96  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 7.73±1.72  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 8.22±1.82  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  및 7.64±1.52  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 로서 acetazolamide 투여 10분후 약간 유의한 증가( $P < 0.05$ )를 보였다. 한편 hydrocortisone 주입한 실험군의 좌측 및 우측의 대조실험 평균치는 각각 8.06±0.39  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  및 7.86±0.37  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 이었고 좌측 실험군에 hydrocortisone 을 주입한 후 10분, 20분 및 30분 경과시 좌측의  $\text{K}^+$  배설량은 각각 8.90±1.22  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 7.79±1.54  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  및 9.66±1.85  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 였으며 우측은 10.88±3.29  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 10.93±3.03  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  및 7.30±1.32  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 으로 좌우신장간에 별 차이가 없었다. acetazolamide 투여 후 10분, 20분, 30분, 40분, 50분 및 60분 경과시 좌측의  $\text{K}^+$  배설량은 각각 15.04±2.82  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , ( $P < 0.001$ ), 11.29±2.02  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  ( $P < 0.05$ ), 13.28±2.21  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  ( $P < 0.01$ ), 11.73±2.98  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  ( $P < 0.05$ ), 11.78±2.87  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  ( $P < 0.05$ ) 및 11.36±2.03  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  ( $P < 0.05$ )로서 acetazolamide 투여 후 처음 10분에 현저하게 유의

한 증가를 ( $P < 0.001$ )보였으며 우측에서는 각각 12.26±2.93  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  ( $p < 0.01$ ), 12.20±2.45  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  ( $P < 0.01$ ), 10.16±2.44  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  ( $P < 0.05$ ), 11.52±2.12  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  ( $P < 0.05$ ), 10.69±2.31  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  ( $P < 0.05$ ), 및 10.46±2.15  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  ( $P < 0.05$ )의  $\text{K}^+$  배설량을 나타내었다. 그러나 이 증가는 유의한 변동이 아니었다(표 1참조).

c)  $\text{Cl}^-$  배설의 변동 :

생리적 식염수를 주입한 군에 있어  $\text{Cl}^-$  배설량은 좌측의 대조실험 평균치가 77.79±0.38  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 였으며 좌측실험군에 생리적 식염수를 주입한후 10분, 20분, 및 30분 경과시 각각 76.31±10.25  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 80.62±17.21  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  및 76.25±15.23  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  이었다. acetazolamide 투여 후 10분, 20분, 30분, 40분, 50분 및 60분 경과시  $\text{Cl}^-$  배설량은 각각 86.25±18.21  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  ( $P < 0.05$ ), 74.62±12.14  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 73.37±12.69  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 73.25±11.22  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  73.25±10.98  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  및 61.62±9.24  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 로서 acetazolamide 투여 후 10분에 비교적 유의한 증가( $P < 0.05$ )를 나타내 보였다. 우측은 대조실험 평균치가 70.87±7.63  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 였고, 생리적 식염수를 주입후 10분, 20분 및 30분 경과시  $\text{Cl}^-$  배설량은 각각 64.52±14.73  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  60.51±10.21  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  및 43.61±8.79  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 이였으며, acetazolamide 투여 후 10분 간격으로 측정한  $\text{Cl}^-$  배설량은 각각 78.57±12.21  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 59.12±10.31  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 56.42±11.17  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  61.32±8.69  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  56.12±8.26  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  및 49.62±5.13  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 로서 별다른 변동이 없었다. 한편 hydrocortisone 을 주입한 실험군에 있어 좌측의 평균 대조치는 59.53±4.12  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 이었고 hydrocortisone 주입후 10분, 20분 및 30분 경과시 각각 60.32±12.58  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  65.36±16.21  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  및 62.49±13.02  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 이였으며, acetazolamide 투여 후 10분, 20분, 30분, 40분, 50분 및 60분 경과시  $\text{Cl}^-$  배설량은 각각 88.34±10.21  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  ( $P < 0.001$ ), 81.66±12.53  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  ( $P < 0.001$ ), 86.05±10.84  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  ( $P < 0.001$ ), 78.48±13.54  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  ( $P < 0.01$ ), 87.85±10.69  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  ( $P < 0.001$ ) 및 87.23±12.21  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  ( $P < 0.001$ )로서 전체적으로서 현저하게 의한 증가를 나타내었다. 우측에서는 대조실험의 평균  $\text{Cl}^-$  배설량이 51.10±5.98  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 였고 hydrocortisone 을 주입후 10분, 20분 및 30분 경과시 각각 54.15±10.21  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 55.76±8.97  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  및 56.23±10.72  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 로 별다른 변동을 나타내지 아니하였다. acetazolamide 투여 후 10분, 20분, 30분, 50분 및 60분 경과시  $\text{Cl}^-$  배설량은 각각 75.51±12.28  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  ( $P < 0.05$ ),

Table 1. Effect of hydrocortisone (5 mg/kg) infused into a renal artery on diuretic action of acetazolamide (10 mg/kg) in rabbit

Time (min)	Side	Urine volume (ml/10 min)	U <sub>Na</sub> ·V (μEq/min)	U <sub>K</sub> ·V (μEq/min)	U <sub>Cl</sub> ·V (μEq/min)	
Control	L	3.51±0.22	Prime dose (Inulin 35 mg/kg+PAH 3.5 mg/kg) into the femoral vein			59.53±4.12
	R	3.12±0.18	73.69±5.57 61.67±4.98	7.89±1.17 8.18±1.21	77.79±0.38 70.87±7.63	51.10±5.98
0~10	L	4.65±0.93	Saline (0.5ml/kg) or Hydrocortisone (5mg/kg) into the left renal artery			
	R	4.20±0.62	S 75.74±10.52 67.04±10.21	S 8.71±1.59 9.60±1.32	S 76.31±10.25 64.52±14.73	H 60.32±12.58 54.15±10.21
10~20	L	4.45±1.23	H(n=9) 82.30±12.66*	H 7.79±1.54		
	R	3.70±0.82	66.15±8.97 60.39±9.29	8.34±2.21 10.93±3.03*	80.62±17.21 60.51±10.21	65.36±16.21 55.76±8.97
20~30	L	4.63±0.98	81.38±12.52*	8.92±1.23	76.25±15.23	62.49±13.02
	R	3.03±0.69	75.50±10.22 62.01±6.46	7.60±1.69	43.61±8.79	56.23±10.72
30	L	6.03±1.24**	Acetazolamide (10 mg/kg) into the femoral vein			
	R	5.93±0.82*	95.43±26.92* 86.71±15.57*	10.91±1.69* 10.56±1.98*	86.25±18.21* 78.57±12.21	88.34±10.21*** 75.51±12.28*
40~50	L	5.50±1.04*	88.08±12.64*	8.95±1.78	74.62±12.14	81.66±12.55***
	R	4.03±0.78	84.30±11.58* 70.69±10.88	8.39±1.58	59.12±10.31	61.62±9.97
50~60	L	5.60±1.07*	94.43±17.20*	9.17±1.96	73.37±12.69	86.05±10.84***
	R	4.70±0.83	85.19±13.57* 66.22±10.19	8.98±2.12	56.42±11.17	61.83±9.62
60~70	L	5.48±0.94*	90.64±14.23*	7.73±1.72	73.25±11.22	78.48±13.54**
	R	4.28±0.79	76.98±16.52 69.60±10.71	7.23±1.23	61.32±8.69	51.28±9.21
70~80	L	5.95±1.17*	90.10±9.27*	8.22±1.82	73.25±10.98	87.85±10.69***
	R	4.23±0.89	76.87±12.52 66.10±10.17	7.34±1.63	56.12±8.26	63.97±8.98
80~90	L	5.20±1.23	86.24±13.52*	7.64±1.52	61.62±9.24	87.23±12.21***
	R	4.25±0.78	79.83±12.26 61.25±9.42	7.75±1.83	49.62±5.13	64.87±12.27

Values are mean±S.E.

\*P<0.05

\*\*P<0.01

\*\*\*P<0.001

n: number of experiment

L: left side (infused side)

R: right side

U<sub>Na</sub>·V, U<sub>K</sub>·V and U<sub>Cl</sub>·V denote the excreted amounts of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> and Cl<sup>-</sup> in urine, respectively.

S: Saline (0.5ml/kg) infused group

H: Hydrocortisone (5mg/kg) infused group

**Table 2.** Hemodynamic changes in the kidney

Time(min)	side	C <sub>in</sub> (ml/min)				C <sub>PAH</sub> (ml/min)			
		SAC(n=4)	HAC(n=9)	SAM(n=4)	HAM(n=7)	SAC	HAC	SAM	HAM
Prime dose (inulin 35 mg/kg+PAH 3.5 mg/kg) into the femoral vein									
Control	L	10.66	18.00	11.79	9.62	30.64	47.15	24.26	40.54
	R	9.06	15.57	15.62	10.73	39.22	53.63	27.94	40.82
Saline (0.5 ml/kg) or hydrocortisone (5 mg/kg) into the left renal artery									
0~10	L	13.23	17.40	17.26	15.82	33.52	46.78	38.34	37.37
	R	16.04	22.81	17.06	13.32	41.86	41.12	32.44	39.43
10~20	L	15.31	21.00	10.82	9.24	30.27	47.67	28.32	30.86
	R	12.10	23.72	13.29	9.33	46.19	40.29	27.19	37.62
20~30	L	11.88	21.83	12.35	10.13	41.48	40.14	31.54	34.90
	R	18.89	19.51	9.53	12.52	33.94	42.73	41.33	45.17
30		Ac		Am		Ac		Am	
30~40	L	19.92	26.22	17.91	16.57	33.59	54.29	38.54	56.24
	R	15.26	22.34	15.42	15.54	41.02	52.74	36.34	49.82
40~50	L	11.29	23.73	15.90	9.38	34.26	48.54	34.60	35.72
	R	11.10	21.73	9.47	7.73	31.29	46.37	32.22	25.28
50~60	L	10.89	26.65	14.78	7.67	23.87	40.72	26.77	27.23
	R	11.09	21.14	11.13	8.84	28.22	47.27	21.42	20.37
60~70	L	10.93	23.13	9.06	11.46	23.70	44.58	20.13	22.64
	R	10.05	25.02	9.95	9.03	26.56	41.91	25.29	26.17
70~80	L	10.77	22.52	8.05	11.78	24.64	33.74	35.36	20.82
	R	10.02	17.43	6.44	10.29	36.58	33.09	25.39	26.89
80~90	L	7.84	16.32	11.14	5.22	25.61	34.63	21.93	31.33
	R	9.16	17.61	8.98	5.45	34.15	31.67	29.55	35.25

n= number of experiment

C<sub>in</sub> & C<sub>PAH</sub>: are the clearances of inulin and p-aminohippuric acid, respectively.

SAC: Saline (0.5 ml/kg)+Acetazolamide (10 mg/kg) combined treated group

HAC: Hydrocortisone (5mg/kg)+Acetazolamide (10 mg/kg) combined treated group

SAM: Saline (0.5 ml/kg)+Aminophylline (10 mg/kg) combined treated group

HAM: Hydrocortisone (5 mg/kg)+Aminophylline (10 mg/kg) combined treated group

L: left (infused) side

R: right side

Ac: Acetazolamide (10 mg/kg) into the femoral vein

Am: Aminophylline (10 mg/kg) into the femoral vein

61.62±9.97 μEq/min, 61.83±9.62 μEq/min, 51.28 ±9.21 μEq/min, 63.97±8.98 μEq/min 및 64.87±12.27 μEq/min로서 큰 변동은 없었다(표 1참조).

③ pH의 변동

pH의 변동에 있어, hydrocortisone을 주입한 실험군이 생리적 식염수를 주입한 실험군보다 약간 상승을 보였을 뿐 별다른 변동이 없었고, 또한 약물을 주입한 좌측과 정상상태의 우측과의 사이에서도 유의한 변동이 없어 도표를 생략하였다.

④ C<sub>in</sub> 및 C<sub>PAH</sub>의 변동

표 2에서 보는 바와같이 C<sub>in</sub> 및 C<sub>PAH</sub>의 변동은 생리

적 식염수 주입군 및 hydrocortisone 주입군에서 유의한 차이를 나타내지 않았으며, 약물을 직접 주입한 좌측에 있어 acetazolamide 투여후 10분 경과시 약간의 상승을 나타내었다. 그러나 전체적으로 좌우신장사이에 현저한 변화를 관찰할 수 없었다.

**2. hydrocortisone 주입이 aminophylline의 이노작용에 미치는 영향**

① 요량의 변동

생리적 식염수를 주입한 실험군에서 대조실험의 요량의 좌우 평균치는 각각 2.82 ml/10 min 및 2.84ml/

10 min 였고 좌측신동맥에 생리적 식염수(0.5 ml/kg)를 주입한 후 10분, 20분 및 30분 경과시 좌측 요량은 2.03 ml/10 min, 2.05 ml/10 min 및 3.33 ml/10 min 이었으며, 우측은 2.30 ml/10 min, 1.78 ml/10 min 및 2.63 ml/10 min 로 좌우 별차이가 없었고, aminophylline (10 mg/kg)을 투여한 후 10분, 20분, 30분, 40분, 50분 및 60분, 경과시 좌측의 요량은 8.01 ml/10min, 5.38ml/10min, 4.78 ml/10 min, 5.03 ml/10 min, 3.95 ml/10 min 및 3.55 ml/10 min 로 aminophylline 투여 후 10분에 약물 투여전에 비하여 유의한 증가를 보였으며, 이때 우측 요량은 각각 6.68 ml/10 min, 5.08 ml/10 min, 4.90 ml/10 min, 3.88 ml/10 min, 2.85 ml/10 min 및 2.50 ml/10 min 로 약물투여 10분 후에 역시 유의한 증가를 보였다. 한편 좌측 신동맥에 hydrocortisone 을 주입한 군에서 좌우신장의 대조 실험의 요량은 평균 각각 3.24 ml/10 min 및 3.12 ml/10 min 이었고 hydrocortisone 을 직주입(直注入) 한 좌측신장의 요량은 주입후 10분, 20분 및 30분 경과시 각각 3.47 ml/10 min, 4.24 ml/10 min 및 2.49 ml/10 min 였고 우측은 3.19 ml/10 min, 3.46 ml/10 min 및 2.47 ml/10min 로 좌우신장사이에 특기할 차이는 없었다. aminophylline 투여 후 10분, 20분, 30분, 40분, 50분, 및 60분 경과시 좌측 신장의 요량은 각각 7.93 ml/10 min, 5.50 ml/10 min, 3.26 ml/10 min, 3.51 ml/10 min, 2.69 ml/10 ml 및 1.87 ml/10 min 로서 투약 후 10분에 현저한 증가를 보였고 우측 요량은 각각 6.80 ml/10 min, 5.77 ml/10 min, 3.40 ml/10 min, 3.49 ml/10 min, 2.76 ml/10 min 및 2.10 ml/10 min 로서 역시 투여 후 10분 경과시 가장 유의한 증가를 보였으나, 생리적 식염수 주입군과 hydrocortisone 주입군과의 사이에 유의있는 차이를 관찰할 수 없었으며, 동시에 hydrocortisone 투여군에서도 좌우신장사이에 특기할 차이는 없었다(그림 참조).

② 전해질의 변동

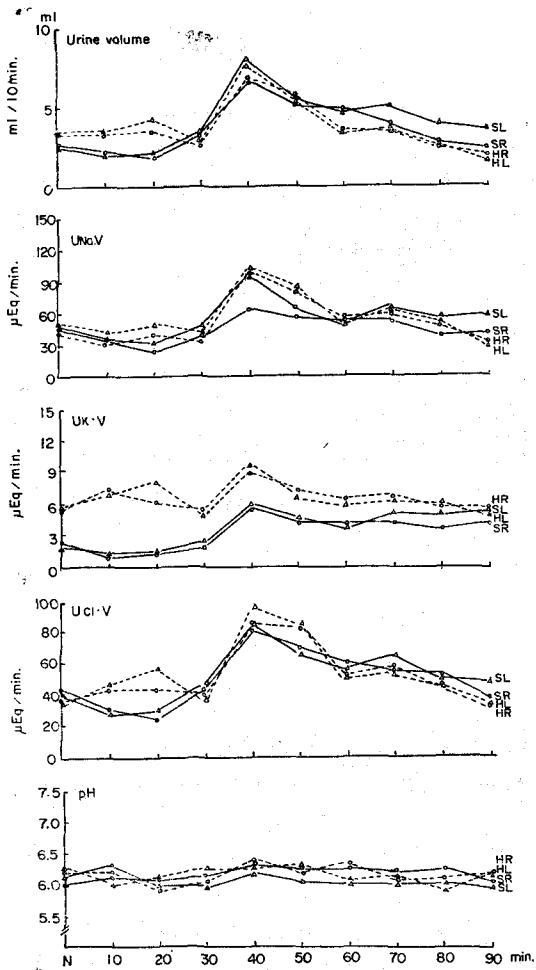
a) Na<sup>+</sup>배설의 변동 :

생리적 식염수 주입군에서 대조실험의 좌우평균 Na<sup>+</sup>배설량은 각각 45.53 μEq/min 및 45.39 μEq/min 이었고, 생리적 식염수 주입후 10분, 20분 및 30분 경과시 좌측 신장의 Na<sup>+</sup>배설량은 각각 33.47 μEq/min, 33.86 μEq/min 및 48.14 μEq/min 였으며 우측은 각각 35.82 μEq/min, 26.29 μEq/min 및 41.79 μEq/min 이었다. aminophylline 투여 후 10분, 20분, 30분, 40분, 50분 및 60분 경과시 좌측 Na<sup>+</sup>배설량은 각각 96.88 μEq/min, 66.01 μEq/min, 53.38 μEq/min, 67.55 μEq/min, 57.80 μEq/min 및 60.38 μEq/min 로 10분 경과시 의

의있는 증가를 보였고, 우측에서는 각각 97.73 μEq/min, 67.31 μEq/min, 57.63 μEq/min, 53.28 μEq/min, 39.78 μEq/min 및 43.70 μEq/min 로 투약후 10분에 역시 유의한 상승을 나타내었다. 한편 hydrocortisone 을 주입한 실험군에서 좌우 신장의 대조실험의 평균 Na<sup>+</sup>배설량은 각각 49.3 μEq/min 및 45.3 μEq/min 이었고 좌측으로 hydrocortisone 을 주입한 다음 10분, 20분 및 30분 경과시 좌측의 Na<sup>+</sup>배설량은 각각 42.5 μEq/min, 51.9 μEq/min 및 41.8 μEq/min, 우측은 각각 33.3 μEq/min, 43.5 μEq/min 및 35.1 μEq/min 이었다. aminophylline 투여 후 10분, 20분, 30분, 40분, 50분 및 60분 경과시 좌측신장의 Na<sup>+</sup>배설량은 각각 100.4 μEq/min, 81.1 μEq/min, 53.3 μEq/min, 60.6 μEq/min, 48.6 μEq/min 및 34.0 μEq/min 이며, 우측은 각각 98.5 μEq/min, 81.7 μEq/min, 55.8 μEq/min, 58.9 μEq/min, 47.4 μEq/min 및 37.2 μEq/min 로 양측 모두 투약후 10분 경과시 현저하게 Na<sup>+</sup>배설량이 증가되었으며 약 1시간 30분 경과 후 차차 정상으로 회복되었다. 그러나 좌우 신장사이에 Na<sup>+</sup>배설량의 유의한 차이는 없었다(그림 참조).

b) K<sup>+</sup>배설의 변동 :

생리적 식염수를 주입한 군의 K<sup>+</sup>배설량은 좌측신장에서 대조치 및 생리적 식염수 주입후 10분, 20분, 30분 경과시 각각 2.17 μEq/min 및 1.15 μEq/min, 1.42 μEq/min, 2.60 μEq/min 이었고 우측의 K<sup>+</sup>배설량은 각각 2.37 μEq/min 및 1.11 μEq/min, 1.14 μEq/min 및 1.66 μEq/min 이었다. aminophylline 투여 후 10분, 20분, 30분, 40분, 50분 및 60분 경과시 좌측의 K<sup>+</sup>배설량은 각각 5.85 μEq/min, 4.45 μEq/min, 3.83 μEq/min 및 5.15 μEq/min, 4.99 μEq/min 및 5.43 μEq/min 이었고 우측은 각각 5.70 μEq/min, 4.28 μEq/min, 4.25 μEq/min 4.21 μEq/min, 3.55 μEq/min 및 4.30 μEq/min 이어서 양측신장에서 투약후 10분에 약간 유의한 증가를 보였다. 한편 hydrocortisone 을 주입한 군의 좌우 평균 대조실험의 K<sup>+</sup>배설량은 각각 5.6 μEq/min 및 5.4 μEq/min 였고 hydrocortisone 을 주입한 다음 10분 20분 및 30분 경과시 좌측의 K<sup>+</sup>배설량은 평균 각각 6.9 μEq/min, 8.0 μEq/min, 및 4.7 μEq/min, 우측은 각각 7.4 μEq/min 6.1 μEq/min 및 5.4 μEq/min 로 약간 증가를 나타내었으며, aminophylline 투여 후 10분, 20분, 30분, 40분, 50분 및 60분 경과시 좌측신장의 K<sup>+</sup>배설량은 각각 평균 9.6 μEq/min, 6.7 μEq/min, 5.8 μEq/min, 6.3 μEq/min, 6.1 μEq/min 및 4.8 μEq/min, 우측은 각각 9.1 μEq/min, 7.2 μEq/min, 6.3 μEq/min, 7.0 μEq/min, 5.7 μEq/min



**Fig.** Effect of hydrocortisone (5 mg/kg) infused into a renal artery on diuretic action of aminophylline (10 mg/kg). Continuous lines indicate the saline(0.5ml/kg) infused groups (control), and broken lines the hydrocortisone infused groups.  
 SR: right side of saline infused group  
 SL: left (infused) side of saline infused group  
 HR: right side of hydrocortisone infused group  
 HL: left (infused) side of hydrocortisone infused group

min 및 5.6  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 로 양측이 모두 투약후 10분에 유의한 증가를 나타내었다. 생리적 식염수 주입군과

hydrocortisone 주입군과의 사이에 있어 유의한 차이가 없었고, 신장 좌우 양측에서도 유의한 차이를 관찰할 수 없었다(그림 참조).

c)  $\text{Cl}^-$ 배설의 변동 :

생리적 식염수 주입군의  $\text{Cl}^-$ 배설량은 좌우신장의 대조실험 평균치가 각각 40.71  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  및 43.31  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 이었으며, 생리적 식염수 주입후 10분, 20분 및 30분 경과시 좌측은 30.08  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 30.05  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  및 47.13  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 이었고, 우측은 30.02  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 24.63  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  및 42.53  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 이었다. aminophylline 투여후 10분, 20분, 30분, 40분, 50분 및 60분 경과시 좌측신장의  $\text{Cl}^-$ 배설량은 각각 평균 83.83  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 65.58  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 54.10  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 65.25  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 50.50  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  및 48.78  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 우측은 각각 평균 80.10  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 69.75  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 60.25  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 53.83  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 52.70  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  및 38.33  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 로 좌우 양측이 투약후 10분에 약간 유의성 있는 증가를 보였다. 한편 hydrocortisone 주입군에서  $\text{Cl}^-$ 배설량은 좌우신장의 대조실험 평균치가 각각 37.7  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  및 38.2  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 이었고, hydrocortisone 을 주입한 후 10분, 20분 및 30분 경과시 좌측신장의  $\text{Cl}^-$ 배설량은 각각 평균 46.2  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 57.3  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  및 37.4  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 이었고 우측은 각각 평균 42.58  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 43.5  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  및 40.17  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 였다. aminophylline 투여후 10분, 20분, 30분, 40분, 50분 및 60분 경과시 좌측신장의  $\text{Cl}^-$ 배설량은 각각 평균 95.6  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 83.8  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 51.1  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 55.7  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 43.9  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  및 32.6  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 이었고, 우측은 각각 평균 82.7  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 82.8  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 51.4  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 56.9  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ , 44.4  $\mu\text{Eq}/\text{min}$  및 34.5  $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 로 투약후 10분 경과시 좌우 양측이 모두 현저한  $\text{Cl}^-$ 배설량의 증가를 나타내었으나 생리적 식염수 주입군과 hydrocortisone 주입군에서 유의한 차이는 발견할 수 없었다(그림 참조).

③ pH의 변동

생리적 식염수 주입군과hydrocortisone 주입군은 서로 유사한 변동을 나타내었고 모두 pH 5.75~6.50 사이에서 약간 불규칙한 변화가 있었으며 약물을 직주입한 좌측과 정상 상태인 우측과의 사이에도 유의한 증가를 관찰할 수 없었다(그림 참조).

④  $\text{C}_{\text{in}}$  및  $\text{C}_{\text{PAB}}$ 의 변동

제 2에서 보는 바와같이 생리적 식염수 주입군 및 hydrocortisone 주입군에서 모두 약간의 불규칙한 변동을 보였으며, 약물을 직주입한 좌측이 우측보다 약간



상승된 듯했으나 유의한 차이는 아니었으며, aminophylline 투여후 10분 경과시 약간 상승된 것을 관찰했으나 이 역시 유의한 차이가 아니었다.

## 고 찰

Glucocorticosteroids (glucocorticoid)의 신장에 대한 작용을 밝히는 실험은 이들 호르몬들의 여러 장기에 대한 영향 및 부작용, 또한 실험 대상체에 따른 신장배설기능의 심한 차이등으로 인하여 실험결과 및 결론 추구에 많은 난점을 안고 있어, glucocorticoids의 신장에 대한 영향 및 그 작용기전은 아직도 매우 추상적인 일면을 지니고 있으며 현재에도 여러 방면에서 연구 중이다.

Thorn 들 (1955)이 합성 부신피질호르몬의 구조와 생물학적 활성도와의 관계를 관찰한 결과, mineralcorticoids 가운데는 aldosterone 이, glucocorticoid 에서는 hydrocortisone 이 신장에 가장 많은 영향을 미치며,  $\text{Na}^+$  및  $\text{K}^+$  등의 전해질 변화에도 작용한다고 했으며, Kass 들 (1954)은 hydrocortisone (17-hydroxycorticosterone) 및 corticosterone 의 장기투여 (21~28일간)는 corticosteroid 의 분비 양상을 변화시켜 steroidgenesis 에 큰 영향을 미친다고 보고하였다. Pecht 들 (1959)은 glucocorticoid 인 prednisone, prednisolone 및 9 $\alpha$ -fludroprednisolone 등은 정상인에서  $\text{Na}^+$  저류에 관여하며, 이것은 부분적으로 paradoxical effect 에 의한 것이라 추측하였고, Kessler 들 (1962)은 fluid 가 많이 저류된 환자에서 이노작용이 보다 현저하게 나타나는 것은 정상 부신과 신기능사이에 관계가 있기 때문이라고 시사하였다. Stormont 들 (1959)은 복수(腹水) 환자에 glucocorticoid 투여로 좋은 효과를 관찰했으나, mineralcorticoid 로는 이노작용을 기대하지 못하였다고 했으며, Jick 들 (1963)도 간경화증 환자에서 methylprednisolone 투여로 이노작용이 현저함을 관찰하고 이때 이 환자들은 저염식 (low-salt diet)이었으므로  $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$  (free water clearance)가 증가되었다고 보고하였다. 또한 Goldsmith 들 (1961)도 개에서 glucocorticoid 의 장기투여 혹은 단기복용으로  $\text{Na}^+$  배설을 증가하는 작용보다는  $\text{T}_{\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}}$  (solute free water reabsorption) 형성 억제력을 촉진함을 관찰하였고, Vander 들 (1958)은 stop flow 방법으로 부신을 절제한 개에 aldosterone 을 투여한 실험 결과를 통하여 aldosterone 의 작용은 주로 원위세뇨관에서  $\text{Na}^+$  저류에 관계하며 근위세뇨관에서의  $\text{Na}^+$  재흡수와는 별로 관계없음을 밝혔으며, 한편 glucocorticoid 인 cortisone 은 원위세뇨관에 대하여 aldosterone 과 같은 작용이 없다는 것을 밝히고, aldosterone 과 작용기전이나 작용부위가 다를 것을 시사한 바 있다.

또 그들(1960)은 steroid antagonist 인 SC-8109를 사용한 실험을 통하여 aldosterone 의 작용부위는 원위세뇨관이며 이곳에서  $\text{Na}^+$  저류를 촉진하는 것이라 하였다. 한편 Yunis 들 (1964)은 정상인에 hydrocortisone 과 aldosterone 을 투여하였을 때, hydrocortisone 은上行脚에서 urine flow rate 에는 별 영향없이  $\text{Na}^+$ 의 공급 및 수송을 촉진하여 요삼투압을 증가시켰으며 신장혈류에 별 영향을 미치지 않고  $\text{T}_{\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}}$  형성을 억제하여 이노작용을 일으키는 데, aldosterone 은 원위세뇨관에서 직접  $\text{Na}^+$  및  $\text{Cl}^-$ 의 재흡수를 촉진하고,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  이온교환기전은 주로 원위세뇨관 끝부분과 집합관에서 일어난다고 하였다. 또한 이 호르몬은 ADH 의 작용이 가장 현저한 집합관으로부터 solute-free water reabsorption ( $\text{T}_{\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}}$ )을 증가한다고 보고하였다. Raisz 들 (1957)은 hydrocortisone 및 cortisone 의 대량 투여로 (200~500 mg) 환자에서 [사구체여과율의 상승,  $\text{Na}^+$  배설의 증가 및 요량증가를 보고하였다.

이와같이 hydrocortisone 을 환자에 투여하여 이노작용을 관찰한 업적은 약간 있으나 정상 상태에서의 실험은 별로 없으며 또한 연구자들의 견해도 일정하지 않아 정설이 없는 실정이다. 김유성과 조규철 (1973)은 토끼에서 hydrocortisone 과 acetazolamide 의 동시투여로 이노작용이 증강됨을 관찰하였고, 이덕희와 조규철 (1972)은 xanthine 유도체가 acetazolamide 의 작용을 증강시킴을 시사하였으며, 송병숙과 조규철 (1974)은 acetazolamide, aminophylline 및 hydrocortisone 등 3 가지 약물의 동시 투여로 그 이노작용이 단독 투여시보다 현저하게 증강됨을 보고하였다. 이와같은 사실에 근거하여, 저자들은 hydrocortisone 과 이노제를 정맥으로 동시 투여하는 방법을 배제하고, 직접 hydrocortisone 을 한쪽 신통맥으로 주입하는 직주입법 (direct infusion)으로 좌우 양측의 신장기능의 변동 유무를 관찰한 후, 이어 이노제를 전신적으로 투여한 결과 hydrocortisone 만을 신통맥에 직접 주입하였을 때 단독 작용에서는 특이할 만한 이노작용이 없음을 보였다. 그러나 용량을 증가시키면 약간의 이노작용을 나타낼 가능성을 배제할 수도 없었는데, 이는 hydrocortisone 의 신통맥에 대한 직접 주입으로 용량 및 전해질의 배설이 약간 상승되는 듯 했기 때문이다. 그러나 본 실험에서는 별로 유의한 증가는 볼 수 없었다.

한편 hydrocortisone 을 신통맥에 직접 주입한 좌측에 있어서 acetazolamide 를 투여하면 hydrocortisone 을

있어서 acetazolamide 를 투여하면 hydrocortisone 을

주입하지 않은 정상상태인 우측에 비해 이노작용이 현저하게 증가되었고 또한 생리적 식염수 주입군에 비하여도 유의한 차이를 보였다. 이는 hydrocortisone이 acetazolamide의 신장내 carbonic anhydrase의 억제 작용을 증강시키는 한편 원위세뇨관에서의 acetazolamide의  $\text{Na}^+$  재흡수 억제작용을 촉진하기 때문으로 추측되는 데, 이는 carbonic anhydrase가 물과 탄산가스의 결합 반응을 촉진하여 탄산 형성을 활발히 하는 효소라고 Meldrum 등(1933)에 의해 시사된 이래, 이 효소가 Zn을 함유한 단백질의 일종으로 적혈구 및 다른 여러 조직내에 존재하여 중요한 생리 작용을 담당하는 주지의 사실이다. 특히 carbonic anhydrase가 신장의 근위 및 원위세뇨관세포 내에 존재하여  $\text{Na}^+$  및  $\text{HCO}_3^-$ 의 재흡수에 주로 관여하는데, acetazolamide는 이 carbonic anhydrase의 강력한 inhibitor로서 Friedberg 등(1952)에 의하면 이들 약물은 신장의 세뇨관에서 탄산형성을 억제하여  $\text{HCO}_3^-$  및  $\text{Na}^+$  재흡수 장애를 일으켜  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  및  $\text{HCO}_3^-$ 의 요중배설을 증가하여 이노작용을 나타낸다고 하였고, Maren (1963)은 acetazolamide가 세뇨관세포내의 pH에 크게 영향을 받으며 저카리혈증 일때에 작용이 약화된다고 하였으며, Pollak 등 (1965)은 대사성 산증일때에도 그 약효가 저하된다고 하였다. 이것은 아마 약산인 acetazolamide의 세뇨관에서의 수동적 재흡수시 요의 pH에 영향을 받기 때문인 것 같다. 한편 Brodsky 등 (1959)은 호흡성 및 대사성 산증 일때 세뇨관세포내에서도 pH가 감소될 것이며 이로 인해 acetazolamide의 이노작용이 저하됨을 시사하였다.

한편 본 실험에서 aminophylline의 이노작용도 생리적 식염수 주입군에 비하여 hydrocortisone 주입군에서 약간 증가되었으나, 직접 주입한 좌측 및 대조신인 우측과의 사이에는 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 이들 aminophylline은 그 이노작용기전이 뚜렷이 밝혀져 있지 않으나 순환계 계통에 대한 작용의 이차적인 영향으로 그 이노작용이 나타나는 것으로 보고있다 (Goodman & Gilman, 1970). Davis와 Shock (1949)은 aminophylline 투여로 정상인 및 울혈성 심부전 환자에 있어 다같이 요량증가를 관찰했으며, Goodman 등 (1970)은 aminophylline 투여로 신장의 사구체 여과율이 증가되어 이노작용이 나타난다고 보고한바 있다. Nечай (1961 & 1971)는 aminophylline은 hydrochlorothiazide와 그 작용양상이 매우 흡사하여  $\text{Na}^+$  및  $\text{Cl}^-$ 의 배설 촉진작용은  $\text{Na}^+$  및  $\text{Cl}^-$ 의 재흡수 억제에 의한 때문이라고 하였다. 또한 Orloff와 Handler (1962)는 theophylline이 toad bladder에서 cyclic-AMP나 또

는 vasopressin과 유사한 양상의 작용으로 수분통과성과  $\text{Na}^+$  수송능력을 증가하며 세포막을 통과하는 수분의 osmotic flow를 증가시켜 이노작용을 나타낸다고 하였다. 본 실험에서는 aminophylline에 대한 hydrocortisone의 직접작용이 현저하지 않았는데 그 이유는 확실하지 않다. 그러나 hydrocortisone과 aminophylline을 전신적으로 동시 병합투여시 이노작용의 증강효과를 관찰한 보고 (송병숙과 조규철, 1974)에 비추어 이 두가지 약물은 전신작용에 어떤 상관성을 갖고 있지 않는가 사료되는 바이다.

한편 acetazolamide의 이노작용에 대한 hydrocortisone의 증강효과는 본 실험에서 신장혈류에 유의한 영향을 미치지 않음을 관찰하였기 때문에 신장 세뇨관 세포에 대한 직접 작용으로 해석된다. 또한 모든 실험군에서 hydrocortisone 및 생리적 식염수를 직접 신동맥내에 주입한 다음 이노제 (acetazolamide 및 aminophylline)를 전신투여한 바 작용발현 시간(onset of action)이 신속하여져서, 이노제투여후 10분에 가장 현저한 증강효과를 나타냄으로 보아 hydrocortisone이 acetazolamide의 작용 부위에서의 유효농도 유지에 어떤 기전을 가하는 것으로 해석된다.

또한 본 실험결과뿐만은 hydrocortisone의 신장에 대한 작용을 결정짓기는 곤란하지만, aminophylline 병합투여와는 달리 acetazolamide 병합 투여시에 직접 hydrocortisone을 주입한 좌측이 대조신인 우측에서 보다 유의한 이노작용의 증강을 나타낸 것으로 보아, 신장혈류에 영향을 미치지 않는 오�히려 신조직 특히 세뇨관의  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  및  $\text{Cl}^-$ 의 전해질 수송에 영향을 주어 이노작용을 나타내는 것으로도 해석된다. 앞으로 저자들은 hydrocortisone의 양적인 변화에 따른 이노효과, 이노제의 용량변화 및 다른 약물과의 병합투여 등을 시도하고 실험방법도 변경하여 hydrocortisone의 신장에 대한 작용을 여러 각도에서 관찰하여 계속 그 기전을 추구할 예정이다.

## 맺 음 말

Glucocorticoid인 hydrocortisone 주입이 carbonic anhydrase inhibitor인 acetazolamide 및 xanthine 유도체인 aminophylline 이노작용에 어떠한 영향을 미치는가를 구명하고자 토끼에 있어 좌측 신동맥을 통하여 직접 hydrocortisone (5 mg/kg)을 주입한 후 30분 경과시 acetazolamide (10 mg/kg) 또는 aminophylline (10 mg/kg)을 전신투여하여 요량 및 전해질 배설량의 변동, 신장혈류에 미치는 영향등을 관찰하여 다음과

같은 결과를 얻었다.

1. hydrocortisone 을 미리 신장동맥에 직접 주입한 좌측 신장의 요량은 acetazolamide 투여 후 10분에 평균  $9.22 \pm 1.22$  ml/10 min 로서 이 값은 hydrocortisone 을 주입하지 않은 우측신장에서와 같은 시간의 요량  $6.56 \pm 0.86$  ml/10 min 에 비하여 유의있는 증가이었다. 생리적 식염수를 신동맥내에 직접 주입한 후 acetazolamide 를 전신투여한 군에서는 좌우 양측신장의 요량에 유의한 차이를 볼 수 없었다.

2. hydrocortisone 주입 후 acetazolamide 를 전신투여한 후 10분 경과시 hydrocortisone 주입측 신장에서와  $\text{Na}^+$  배설량은 평균  $114.4 \pm 20.8 \mu\text{Eq}/\text{min}$ ,  $\text{Cl}^-$  배설량은 평균  $88.34 \pm 10.21 \mu\text{Eq}/\text{min}$  이었으며 같은 시각의 hydrocortisone 주입을 하지 않은 우측 신장에서와  $\text{Na}^+$  및  $\text{Cl}^-$  배설량은 평균 각각  $82.52 \pm 12.69 \mu\text{Eq}/\text{min}$ ,  $75.51 \pm 12.28 \mu\text{Eq}/\text{min}$  이어서 좌우 신장사이에 유의한 차이를 나타내었다.

3. hydrocortisone 을 미리 한쪽 신동맥내에 직접 주입한 다음 aminophylline 을 전신투여한 실험군에서는 요량 및 전해질 배설량에 있어 좌우 신장사이에 현저한 차이를 볼 수 없었다.

4. 생리적 식염수나 hydrocortisone 을 신동맥에 직접 주입후 acetazolamide 나 aminophylline 을 전신투여한 모든 실험군에서  $\text{C}_{10}$ 이나  $\text{C}_{18}$ 에 유의성 있는 변동을 볼 수 없었다.

이상의 실험결과 hydrocortisone 은 acetazolamide 의 이뇨작용을 증강시키며 이는 주로 신장세포내의 hydrocortisone 에 대한 carbonic anhydrase 의 억제 작용을 hydrocortisone 이 직접 촉진시키는 것으로 사료되며, aminophylline 의 작용에 대해서는 전신적 작용에 hydrocortisone 이 관여하는 것으로 생각된다.

### 인 용 문 헌

- 1) Brodsky, W.A. & Satran, R. (1959): *Comparison of effects of acidosis and alkalosis on the renal action of diamox.* *Am. J. physiol.* 197, 585-594.
- 2) Davis, J.O. & Shock, N.W. (1949): *The effect of theophylline ethylene diamine on renal function in control subject and in patient with congestive heart failure.* *J. Clin. Invest.* 28, 1459-1468.
- 3) Friedberg, C.K., Halpern, M. & Taymor, R. (1952): *The effect of intravenously administer-*

*ed 6063, the carbonic anhydrase inhibitor, 2-acetyl-amino-1, 3, 4, -thiadiazol-5-sufonamide, on fluid and electrolytes in normal subjects and patients with congestive heart failure* *J. Clin. Invest.* 31, 1074-1081.

- 4) Goldsmith, C., Beasley, H.K., Whalley, P.J., Rector, F.C. Jr. & Seldin, D.W. (1961): *The effect of salt deprivation on the urinary concentrating mechanism in the dog.* *J. Clin. Invest.* 40, 2043-2052.
- 5) Goodman, L.S. & Gilman, A. (1970): *Xanthines. & Inhibitors of carbonic anhydrase.* In *The pharmacological Basis of Therapeutics, 4th ed.* London. The Macmillan company p. 358-369 & p. 865.
- 6) Jick, H., Snyder, J.G., Finkelstein, E.M., Cohen, J.L., Moore, E.W. & Morrison, R.S. (1963): *On the renal site and mode of action of glucocorticoid in cirrhosis.* *J. Clin. Invest.* 42, 1561-1568.
- 7) Kass, E.H., Hechter, O., Macchi, I.A. & Mou, T.W. (1954): *Changes in patterns of secretion of corticosteroids in rabbit after prolong treatment with ACTH.* *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 85, 583-587.
- 8) Kessler, E., Allen, R.L. Jr., Kirman, D. & Strauss, H. (1964): *Effect of aldosterone and cortisol on sodium and water content of the rat kidney.* *Am. J. physiol.* 207, 109-112.
- 9) Kessler, E., Hilton, J.G. & Levy, M.R. (1962): *Renal and adrenal relationships in refractory edema.* *Circulation* 26, 12-25.
- 10) 김유성, 조규철 (1973): *Acetazolamide 의 Carbonic Anhydrase 활성억제 작용에 대한 Corticostoids 의 영향.* 가톨릭대학 의학부 논문집, 제24집, p. 69-78.
- 11) 이덕희, 조규철 (1972): *Acetazolamide 의 Carbonic Anhydrase 활성억제 작용에 대한 Xanthine 유도체의 영향.* 가톨릭대학 의학부 논문집, p. 15-24.
- 12) Maren, T.H. (1963): *The relation between enzyme inhibition and physiological response in the carbonic anhydrase system.* *J. Phar. Exp. Ther.* 139, 140-153.

- 13) Meldrum, N.U. & Roughton, F.J.W. (1933): *Carbonic anhydrase: Its preparation and properties. J. physiol.* 80, 113-142.
- 14) Mills, L.C. (1965): *Adrenal cortex and adrenocortical hormones. In Drill's pharmacology in medicine (3rd), ed. Diphalma, J.R., p. 1182-1230, N.Y., McGraw-hill Book company.*
- 15) Nechay, B.R. (1961): *Aminophylline and its relationship to some other diuretic agents in dogs. J. Exp. Ther.* 132, 339-344.
- 16) Nechay, B.R. (1971): *Renal response to aminophylline in relation to hydration and exogenous vasopressin. J. Pharm. Exp. Ther.* 176, 377-382.
- 17) Orloff, J. & Handler, J.S. (1962): *The similarity of effects of vasopressin, adenosine 3'-5'-phosphate (cyclic-AMP) and theophylline on the toad bladder. J. Clin. Invest.* 41, 702-709.
- 18) Pechet, M.M., Bowers, B. & Bartter, F.C. (1959): *Metabolic studies with a new series of 1,4-diene steroid. I. Effects in normal subjects of prednisone, prednisolone and 9 $\alpha$ -fludroprednisolone. J. Clin. Invest.* 38, 691-698.
- 19) Pollak, V.E., Mattenheimer, H., DeBruin, H. & Weinman, K.J. (1965): *Experimental metabolic acidosis: The enzymatic basis of ammonia production by the dog kidney. J. Clin. Invest.* 44, 169-181.
- 20) Raisz, L.G., McNeely, W.F., Saxon, L. & Rosenbaum, J.D. (1957): *The effects of cortisone and hydrocortisone on water diuresis and renal function in man. J. Clin. Invest.* 36, 367-379.
- 21) Schreiner, G.E. (1950): *Determination of inulin by means of resorcinol. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 74, 117-120.
- 22) Smith, H.W., Finkelstein, N., Alimincsa, L. Crawford, B. & Graber, M. (1945): *The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. J. Clin. Invest.* 24, 288-293.
- 23) 송병숙, 조규철 (1974): *Acetazolamide의 Carbonic Anhydrase 활성억제 작용에 대한 Hydrocortisone과 Aminophylline 병합투여의 영향. 가톨릭대학 의학부 논문집 제26집, p. 363-372.*
- 24) Stormont, J.M., Crabbe, J., Fast, B., Wolfe, S.J. & Davidson, C.S. (1959): *The effect of prednisone and amphenone on fluid and electrolyte balance and on aldosterone excretion of patients with cirrhosis and ascites. J. Lab. Clin. Med.* 53, 396-416.
- 25) Thorn, G.W., Renold, A.E., Morse, W.I., Goldfien, A. & Reddy, W.J. (1955): *Highly potent adrenal cortical steroids: structure and biologic activity. Ann. Invest. Med.* 43, 979-1000.
- 26) Vander, A.J., Malvin, R.L., Wilde, W.S., Lapidus, J., Sullivan, L.P. & McMurray, V.M. (1958): *Effect of adrenalectomy and aldosterone on proximal and distal tubular sodium reabsorption. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 99, 323-325.
- 27) Vander, A.J., Wilde, W.S. & Malvin, R.L. (1960): *Stop flow analysis of aldosterone and steroidal antagonist SC-8109 on renal tubular sodium transport kinetics. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 103, 525-527.
- 28) Yunis, S.L., Bercovitch, D.D., Stein, R.M., Levitt, M.F. & Goldstein, M.H. (1964): *Renal tubular effects of hydrocortisone and aldosterone in normal hydropenic man; comment on sites of action. J. Clin. Invest.* 43, 1668-1678.