

茯苓의 利尿作用

李 敦 日 · 高 錫 太 · 文 永 熙

(Received January 25, 1974)

Dohn Ill Lee, Suk Tai Ko and Yung Hee Moon: Diuretic Action of Hoelen in the Dog.

Abstract — Intravenously administered total water extract of Hoelen, (*Pachymae fungus*) in a dose of 10mg/kg and its methanol extract, in a smaller dose than total water extract, produced significantly increases on urinary volume, sodium and potassium excretion, and osmolar and free water clearances. Increasing the doses produced more pronounced renal responses. Glomerular filtration rate and renal plasma flow changed little with both extract. On the contrary, water extract from residue obtained on extraction with organic solvents exhibited no significant changes on the parameters of the renal function. In experiments, in which the total water extract was infused directly into a renal artery and urines from both ureters were collected separately, a small dose of 0.3mg/kg/min showed no diuresis, but a large dose of 1.0mg/kg/min elicited diuretic action even on the contralateral kidneys. It is, therefore, concluded that Hoelen induces diuresis, mainly by inhibiting reabsorption of electrolytes in the renal tubules, and that the renotropic action may be mediated by some endogenous humoral substances.

茯苓은 Polyporaceae 에 屬하는 *Pachyma Hoelen* RUMPHIUS 로써 寒地에 있는 落葉松屬 (*Larix*) 諸類인 赤松, 黑松의 枯株의 地下에 寄生하는 菌體인데 鎮靜, 利尿, 止瀉 및 瘡毒에 使用되어 왔다.¹⁻³⁾ 特히 李時珍⁴⁾의 本草綱目에는 「浮者瀝去之 또는 利小便」이란 말로써 利尿劑로 使用됨이 알려져 있으나 그 有効성과 本態에 對하여서는 全然 알려져진바 없다. 따라서 著者等은 有効成分의 化學的 研究에 앞서 藥理的으로 그 本態를 파악하고자 本實驗을 施行하였다.

實 驗 方 法

Total water extract—茯苓 2.0kg 을 粗末로 한 後 蒸溜水로 水浴上에서 6時間씩 3回
From the College of Pharmacy, Cho Sun University, Kwang Ju, Korea.

抽出, 濾過한 水浸液을 濃縮하여 1.5%에 該當하는 extract 30g 을 얻었다.

Methanol extract—粗末인 茯苓 3.0kg 을 室溫에서 24時間 간격으로 3回 抽出한 浸液을 水浴上에서 濃縮하여 1.3%에 該當하는 40g의 extract 를 얻었다.

Water extract—Methanol의 抽出殘渣를 室溫에서 完全히 乾燥시킨後 ether 와 chloroform 으로 各各 24時間씩 抽出, 殘渣 800g 을 水浴上에서 6時間씩 3回 抽出, 濃縮하여 0.5%에 該當하는 extract 4.0g 을 얻었다.

動物實驗—實驗動物로는 體重 13~18kg 의 雌雄雜犬을 使用하였으며 麻醉는 實驗前日 絶食시킨 개에 pentobarbital-sodium 30mg/kg 을 靜脈內로 投與하여 施行하였고 必要에 따라 追加하였다.

靜脈內 投與實驗에 있어서는 개를 背位로 固定한後 氣道에 endo-tracheal tube 를 넣어 呼吸을 容易하게 하였고 靜脈內 注入液은 上股靜脈에 Fisher의 volustat 를 利用하여 行하였으며 雌犬인 境遇, 膀胱內에 Foley's catheter 를 넣어서 雄犬인 境遇에는 正中切開로써 開腹하여 兩側輸尿管에 2mm 의 polyethylene 管을 腎盂까지 插入固定하여 流出尿를 一定時間 간격으로 集尿하였다.

腎動脈內에 注入實驗에 있어서는 개를 麻醉 固定한後 雄犬에서와 같이 正中線을 따라 開腹하여 兩側輸尿管에 polyethylene 管을 넣어 따로 따로 集尿토록하여 腹壁을 縫合하여 두고 개를 側臥位로 한 다음 側腹切開로 一側 腎動脈에 接近, 이를 分離하여 두고 血流을 막지 않은채 polyethylene 管으로 Harvard infusion pump 로 連結한 鈎形의 24 gauge 注射針으로 穿刺하여 18ml/hr 의 速度로 0.9% saline 溶液을 繼續 注入하여 注射針이 막히지 않도록 하였다. 對照期後에 藥液과 交換, 같은 速度로 注入하였다.

Clearance 物質은 一定한 血中濃度에 一時에 到達하도록 prime 을 注入한뒤 곧 注入液에 添加하여 血中濃度가 一定하게 되도록 하였으며 每 clearance 期의 中間에 股動脈內에 넣어 둔 canule 을 通하여 採血하여 곧 plasma 를 遠沈分離하여 尿와 함께 clearance 物質의 分析에 供하였다.

尿 및 血清의 化學的分析은 creatinine 은 Phillips의 方法⁵⁾, PAH 는 Smith 等의 方法⁶⁾, Na⁺ 과 K⁺ 은 flame photometry 로, 水點降下度는 cryoscopy 로 測定하였다. Osmolar clearance (C_{osm})는 $\frac{\Delta^{\circ}UV}{\Delta^{\circ}P}$ 로, free water clearance(C_{H₂O})는 Volume - C_{osm}로 計算하였다.

實驗 結果

靜脈內에 投與한 實驗. **Total water extract** 의 作用—1mg/kg 의 量에서는 別다른 變化가 없었으나 3mg/kg 에 있어서는 若干의 尿量 增加를 나타냈으며 10mg/kg 에서는 그 增加가 有意性이 있었으며 30 mg/kg 에서는 그 作用이 더욱 強化되었다.

Table I 은 total water extract 가 개의 腎臟機能에 미치는 影響에 關한 實驗中 代表的인 例이다.

對照期의 尿量이 4.9, 5.0ml/min 에서 3mg/kg 의 投與로서 5.3, 5.6ml/min 로 약간 增加하였으며 10mg/kg 에서는 第一期에서 약간 增加를 보이나 第三期부터는 6.8, 7.0ml/min

Table I—A representative experiment showing the influence of Hoelen total water extract on the renal function of dogs.

Time (min)	Vol (ml/min)	C _{cr}	C _{PAH} (ml/min)	C _{osm} (ml/min)	C _{H₂O}	U _{NaV} (μEq/min)	U _{KV}
0—10	4.9	56.0	150	2.63	2.27	225	36.8
10—20	5.0	58.6	150	2.68	2.32	220	38.5
Total water extract, 3mg/kg, i.v.							
20—30	5.1	59.0	148	2.58	2.52	229	42.3
30—40	5.3	57.5	150	2.80	2.50	238	47.6
40—50	5.6	59.2	146	2.83	2.77	252	57.0
Total water extract, 10 mg/kg, i.v.							
50—60	6.1	58.3	145	3.28	3.32	274	70.0
60—70	6.5	60.0	145	3.38	3.12	305	81.2
70—80	6.8	57.0	143	3.08	3.72	327	91.5
80—90	7.0	57.0	146	3.50	3.50	343	96.0
Total water extract, 30mg/kg, i.v.							
90—100	7.2	55.7	147	3.70	3.50	382	98.5
100—110	7.5	58.8	149	3.40	4.10	412	105.0
110—120	7.2	54.0	146	3.68	3.52	410	102.0
120—130	7.4	58.5	140	4.02	3.38	445	105.0

Vol; rate of urine flow, C_{cr} and C_{PAH}; clearances of creatinine and *p*-aminohippuric acid, C_{osm} and C_{H₂O}; clearances of osmolar substance and free water, U_{NaV} and U_{KV}; amounts of excreted sodium and potassium in urine, respectively (exp. 34, female dog, 16kg).

Table II—Influence of Hoelen total water extract on the renal function of dogs.

Dose (mg/kg)		Vol (ml/min)	C _{cr} (ml/min)	C _{PAH} (ml/min)	C _{osm} (ml/min)	C _{H₂O}	U _{NaV} (μEq/min)	U _{KV}
3	before	4.80	53.8	145.0	2.56	2.26	225.5	44.6
		±0.15	± 3.5	±5.0	±0.10	±0.04	± 2.5	± 6.9
(n=5)	after	5.15	54.4	135.0	2.58	2.57	236.5	55.3
		±0.30	± 2.8	± 11.0	±0.23	±0.07	± 8.5	± 3.0
10	before	4.71	59.7	168.2	2.90	1.81	242.3	40.7
		±0.10	± 6.4	± 22.8	±0.13	±0.54	± 16.8	± 5.6
(n=7)	after	5.89	58.2	163.2	3.10	2.82	366.0	70.6
		±0.46*	± 6.8	± 19.8	±0.07*	±0.19*	± 88.1*	±11.1*
30	before	4.82	53.8	146.0	2.56	2.26	226.0	44.6
		±0.13	± 3.5	± 4.0	±0.10	±0.05	± 3.0	± 6.9
(n=6)	after	6.31	50.8	147.5	3.44	2.92	330.0	86.5
		±0.70**	± 0.7	± 1.5	±0.48**	±0.79**	± 0.8**	±16.2**

Mean values and standard errors are given. "Before" and "after" indicate before and after intravenously administration of Hoelen total water extract. n; no of experiments.

*Significant at $p < 0.05$. ** Significant at $p < 0.01$. Other abbreviations as shown in Table I.

로 顯著함을 나타내었고, 30mg/kg 에서는 約 50%의 增加로 量에 따라 比例的으로 強化된 을 알 수 있었다. 이 때의 絲絨體濾過率(C_{cr})과 腎血流量(C_{PAH})은 尿量의 增加에 關係없이 아무런 變化를 觀察할 수 없었다. 그러나 free water clearance (C_{H_2O})와 osmolar clearance (C_{osm})는 尿量과 比例的으로 增加하였고, Na^+ 과 K^+ 의 排泄量도 相關성이 있음을 나타냈다.

Table II는 total water extract의 實驗을 綜合한 것이다. 여기에서 before는 對照期의 平均値이고 after는 藥物投與後의 平均値이다.

3mg/kg 에서는 有意性있는 變化가 없었으나 10mg/kg 에서는 統計的으로 有意性있는 尿量 增加를 보였으며 이 때의 血流力學的인 變化(絲絨體濾過率과 腎血流量)을 除外한 free water clearance, osmolar clearance 및 Na^+ 과 K^+ 의 排泄量의 增加는 有意性이 있었다.

Methanol extract의 作用—3mg/kg 에서 第一期에는 腎臟變化가 없었으나 第二期부터 尿量과 함께 osmolar clearance와 free water clearance가 增加하여었고 Na^+ 과 K^+ 도 第四期에는 各各 40%, 28%의 많은 量이 排泄되었다. 投與量을 3倍로 增量하였을때는 그 作用도 比例的으로 增加하였으나 total water extract 때와 같이 腎臟의 血流力學的變化에는 影響이 없었다.

Table III—A representative experiment showing the influence of Hoelen methanol extract on the renal function of dogs.

Time (min)	Vol (ml/min)	C_{cr} (ml/min)	C_{PAH} (ml/min)	C_{osm} (ml/min)	C_{H_2O} (ml/min)	U_{NaV} (μ Eq/min)	U_{KV} (μ Eq/min)
0—10	6.9	54.1	178	3.11	3.79	297	69.0
10—20	7.1	55.6	170	3.09	4.01	298	71.0
Hoelen methanol extract, 3 mg/kg, i.v.							
20—30	7.3	51.6	175	3.14	4.16	306	69.5
30—40	8.1	53.8	168	3.60	4.50	356	77.0
40—50	8.5	51.0	169	3.77	4.73	382	85.0
50—60	8.7	51.2	170	4.00	4.70	418	91.0
Hoelen methanol extract, 10mg/kg, i.v.							
60—70	8.8	54.0	165	3.74	5.00	405	92.5
70—80	9.1	54.0	168	4.15	4.95	437	86.5
80—90	9.3	54.0	165	4.15	5.15	473	93.0
90—100	9.3	51.0	168	4.25	5.05	512	93.0
100—110	8.8	50.0	163	4.06	4.74	485	88.0

Abbreviations as shown in Table I. (exp. 49, male dog, 18kg)

Table III은 methanol extract의 實驗中 한 例이다. 여기에서 尿量의 增加因子는 腎細尿管에서 電解質의 再吸收抑制임이 觀察되었다. 이것은 total water extract와 同一하다.

Table IV는 methanol extract의 6例 實驗을 綜合한 것이다. 作用樣相은 total water extract와 同一하나 그 強度는 越等하였다. 即 total water extract 3mg/kg 에서는 效果가 없었고 10mg/kg 에서 有意性인 變化를 보인데 反하여 methanol extract는 3mg/kg 에서 벌써 腎臟內의 變化가 意義가 있었다. Table IV에서와 같이 尿量은 5.68 ± 0.7 ml/min에서 21% 增加하였고, C_{osm} 는 2.78 ± 0.34 ml/min에서 25%, C_{H_2O} 는 2.30 ± 0.82 ml/min에서 43% 그리고 尿中 Na^+ 및 K^+ 排泄量은 282 ± 12.9 , 58.8 ± 6.4 μ Eq/min에서 各各 35%와 31%의 增

加를 보았다.

Table IV—Influence of Hoelen methanol extract on the renal function of dogs.

Dose (mg/kg)		Vol (ml/min)	C _{cr} (ml/min)	C _{PAH} (ml/min)	C _{osm} (ml/min)	C _{H₂O} (ml/min)	U _{NaV} (μEq/min)	U _{KV}
3	before	5.68	52.2	155.0	2.78	2.30	282.0	58.8
		± 0.70	± 5.3	± 10.4	± 0.34	± 0.82	± 12.9	± 6.4
(n=6)	after	6.86	52.8	155.0	3.52	3.33	383.0	76.2
		± 1.10*	± 5.5	± 8.8	± 0.76*	± 1.12	± 12.8*	± 11.1*
10	before	4.61	50.7	121.5	2.87	1.74	305.0	49.0
		± 0.76	± 3.1	± 21.4	± 0.38	± 0.48	± 15.9	± 7.0
(n=5)	after	6.07	52.0	123.0	4.05	2.02	482.0	71.6
		± 1.30**	± 3.6	± 20.5	± 0.24**	± 0.45**	± 19.1**	± 10.8**
30	before	5.14	51.2	130.0	2.97	2.17	298.0	55.0
		± 0.81	± 4.2	± 12.0	± 0.40	± 0.90	± 13.2	± 7.3
(n=5)	after	6.90	52.0	132.0	4.10	2.80	493.0	73.2
		± 1.20**	± 3.6	± 11.0	± 0.33**	± 0.70**	± 15.0**	± 9.3**

Abbreviations as shown in Table II. *Significant at $p < 0.05$ **Significant at $p < 0.01$.

Table V—Relationships between changes of various parameters of renal function after Hoelen methanol extract in dogs.

X	Y	b*	a*	r	P
Vol	: U _{NaV}	+79.2	-264.0	0.90	<0.001
Vol	: U _{KV}	+15.0	-41.9	0.93	<0.001
Vol	: C _{osm}	+0.5	-0.4	0.95	<0.001
Vol	: C _{H₂O}	+0.5	+0.1	0.87	<0.001
C _{osm}	: C _{H₂O}	+1.4	-0.4	0.95	<0.001
C _{H₂O}	: U _{NaV}	+104.8	-87.0	0.74	<0.01
U _{NaV}	: U _{KV}	+0.2	+27.9	0.95	<0.001
C _{H₂O}	: U _{KV}	+12.9	+24.0	0.68	<0.02
C _{osm}	: U _{KV}	+21.2	+4.3	0.91	<0.001
C _{osm}	: U _{NaV}	+196.0	-334.0	0.93	<0.001

* From the regression equation, $Y = bX + a$; r = correlation coefficient; P = probability.

Table V는 methanol extract를 投與한 後의 腎臟機能 諸元의 變動相互間의 相關關係를 檢討한 것이다. 여기에서 尿量과 Na⁺ 및 K⁺의 排泄量과의 密接한 關係가 있으며 나아가 尿量과 C_{osm}, C_{H₂O}가 有意性인 相關關係가 있음을 알 수 있었다.

Fig. 1은 有意性인 相關關係를 보인 尿量과 Na⁺ 배설량(U_{NaV}) 그리고 尿量과 K⁺ 배설량(U_{KV})과의 關係를 圖示한 것이다. 即, Hoelen methanol extract 投與로 因한 尿量의 增加는 主로 腎臟尿管에서 電解質의 再吸收抑制에 起因하며 腎臟의 血流力學的인 作用이 아님을 알 수 있었다.

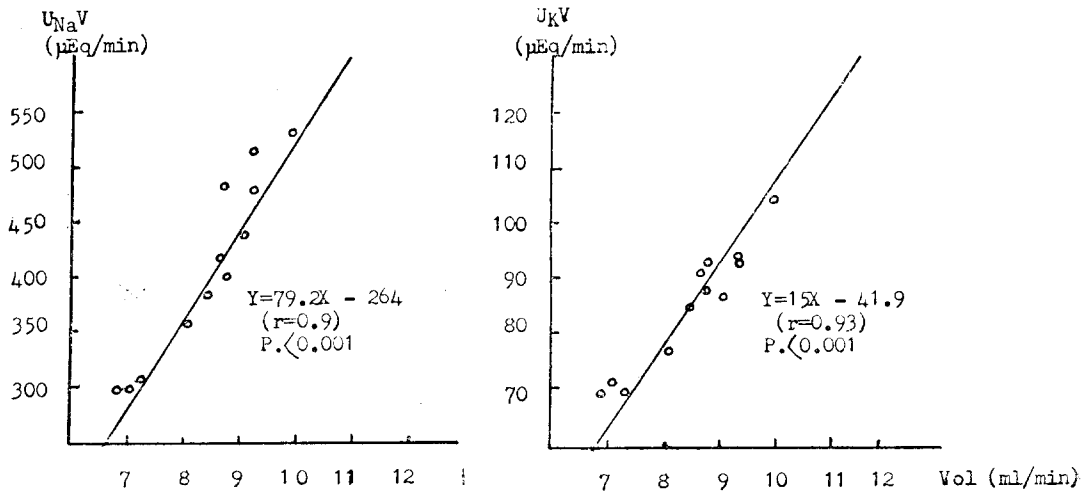


Fig. 1 — Relationships between changes of urine flow rate (Vol) and sodium excretion (U_{NaV}) and between changes of volume and potassium excretion (U_{KV}) after Hoelen methanol extract.

Water extract의 作用—本實驗에 使用한 量에 있어서는 개의 腎臟機能에 何等の 影響이 없음을 觀察하였다.

Table VI—Influence of Hoelen water extract on the renal function of dogs.

Dose (mg/kg)		Vol (ml/min)	C_{cr} (ml/min)	C_{PAH} (ml/min)	C_{osm} (ml/min)	C_{H_2O}	U_{NaV} (μ Eq/min)	U_{KV} (μ Eq/min)
3 ($n=5$)	before	6.00	58.7	151.2	3.10	2.90	395	47.0
		± 0.95	± 0.3	± 32.0	± 1.20	± 0.92	± 78	± 8.1
	after	5.43	58.5	150.7	3.49	1.09	400	50.0
		± 1.90	± 1.16	± 34.7	± 1.78	± 0.90	± 74.2	± 5.0
10 ($n=5$)	before	6.02	58.8	151.3	3.17	2.86	390	46.0
		± 1.82	± 0.24	± 33.2	± 1.79	± 0.84	± 87	± 9.1
	after	5.92	55.8	139.8	3.42	1.55	437	57.4
		± 1.42	± 0.32	± 28.1	± 1.18	± 0.76	± 64.2	± 1.7
30 ($n=4$)	before	7.05	59.5	166.8	3.62	2.86	368	44.8
		± 2.86	± 3.9	± 51.2	± 2.33	± 0.84	± 158	± 16.5
	after	6.55	54.5	157.8	5.17	1.39	546	65.0
		± 1.45	± 3.5	± 31.2	± 1.88	± 0.52	± 146	± 5.0

Abbreviations as shown in Table II. Significant differences were not shown in any doses.

Table VI는 water extract의 實驗을 綜合한 것이다. 여기에서 尿量은 意義있는 것은 아니지만 오히려 減少의 傾向을 보였으며 C_{H_2O} 와 C_{osm} 도 全然 變化가 없었고 Na^+ 과 K^+ 의 排泄量은 增加하는듯 하였으나 何等の 意義는 없었다.

腎動脈內에 投與한 實驗. Hoelen의 total water extract와 methanol extract의 利尿作用의 機轉은 同一하며 血流力學的인 變化와는 無關하지만 그것이 腎內의 作用인지 endogenous humoral substance를 통한 二約인 作用인지는 알 수 없다. 따라서 이와같은 腎內作用如何를 알기 爲하여 5마리의 개에 對하여 total water extract를 腎動脈內에 直接投與하여 보았다. 이때 腎臟에 對한 直接作用이 있다면 注入直後부터 一側에 局限된 作用이 보이거나 注入腎과 對照腎사이에는 有意性인 差異를 나타낼것으로 推測된다.

Fig. 2는 腎動脈內에 抗與한 實驗例의 하나이다. 이 그림에서 實線은 實驗腎(infused kidney)이고 點線은 對照腎(control kidney)을 나타냈다.

10分間隔으로 2回 對照期後에 0.3mg/kg/min 速度로 一側 腎動脈에 注入하였을 때에는 對照值에 比하여 何等의 作用을 나타내지 않았다. 量을 增加하여 1.0mg/kg/min로 하였을 境遇에도 第一期에서는 變化가 없었으나 第二期에서는 實驗腎뿐만 아니라 對照腎에서도 有意性인 變化를 보였다. 即, 尿量은 對照期에 있어서 實驗腎과 對照腎이 1.65, 1.45 ml/min 였던 것이 各各 2.80, 2.50ml/min로 70, 72%의 增加를 보였으며 Na^+ 배설量은 各各 195, 171 $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 에서 325, 313 $\mu\text{Eq}/\text{min}$ 로 67과 82%로 增量되었고, K^+ 는 各各 40%와 46%의 增加排泄되었다. 이와같이 對照腎이 오히려 더 많은 變化를 가져왔다. 이 때 C_{cr} 과 C_{PAH} 는 全然 變化가 없었다. 이로써 Hoelen의 total water extract는 腎內 直接作用이 아니라 二次的인 作用을 확실히 알 수 있었다.

考 察

本 研究의 結果, Hoelen의 total water extract와 methanol extract는 利尿的으로 作用하였으며 water extract는 아무런 影響이 없었다.

利尿效果는 extract 量의 增加에 比例하며 增強됨을 알 수 있었다. 이 때의 利尿作用의 機轉은 다같이 Na^+ 과 K^+ 의 排泄量과 더불어 C_{osm} 와 CH_2O 가 增加하였으며 腎血流力學的인 變動(腎血流量과 糸絨體濾過率)에는 何等의 影響이 없었다.

腎動脈에 注入한 實驗에 있어서는 一側에 局限된 作用뿐 아니라 兩側에 다같이 作用이 나타났다. 따라서 Hoelen의 extract는 腎臟에 直接作用이 아니라 어떤 endogenous humoral agent를 통한 作用으로 推測되었다.

먼저 Hoelen extract를 投與하였을때 나타나는 C_{osm} 와 CH_2O 의 變動에 關하여 考察하여 보건데, 腎臟生理學의 知識^{7,8)}으로는 尿의 濃縮 및 稀釋能力은 Henle's loop의 對向流增幅系⁹⁾의 作用으로 생긴 medulla 및 papilla의 組織內 高張性이 根本的인 役割을 하며 脫水狀態 即 ADH의 血中濃도가 높은 狀態에서는 遠位細尿管 및 集合管의 透過性이 增大하여 水分이 高張性인 組織間隙에 吸收된다고 하며 또 反對로 水利尿時 即 ADH가 缺乏될 때에는 Henle's loop의 上行脚에서 생긴 低張性인 尿가 그대로 尿中에 排泄되는 것이라고 알려져 있다. 이와같은 事實에 入脚하여 Heinemann等¹⁰⁾과 Suki等¹¹⁾은 CH_2O 와 C_{osm} 의 變動으로써 利尿劑의 腎臟內의 作用點을 推定할 수 있다고 主張하고 있다.

이 研究에 있어서 Hoelen extract 投與로 CH_2O 와 C_{osm} 가 다같이 增加하였는데 이를 根據로 그 作用點을 推測하여 본다면 i) 萬一 Na^+ 再吸收 抑制가 Henle's loop의 上行脚에서 일어난다면 Na^+ 再吸收에 水分이 同伴되지 않기 때문에 C_{osm} 의 增加와 CH_2O 의 減少가 隨

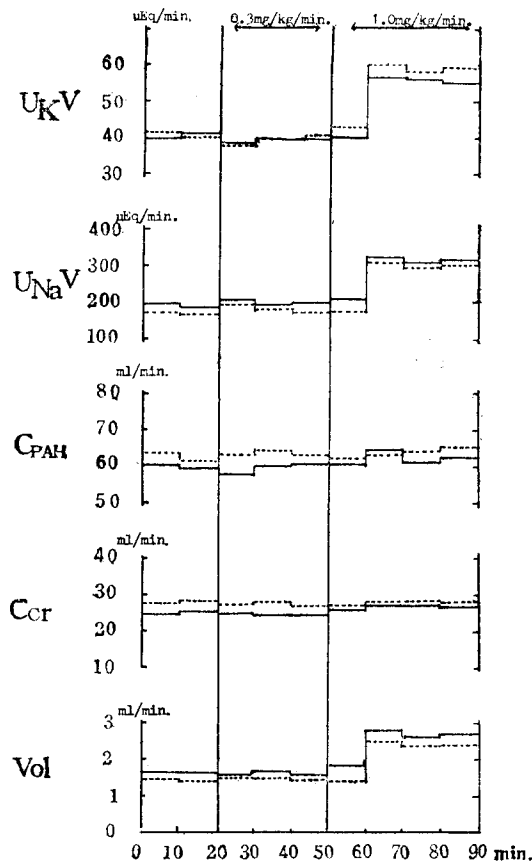


Fig. 2 — Influence of Hoelen total water extract infused into a renal artery on the renal function of dogs. Solid lines represent the infused kidney; broken lines, the control side. Abbreviations as shown in Table II.

伴될 것이고 ii) 遠位細尿管에서 Na^+ 再吸收가 減少한다면 C_{osm} 增加와 더불어 $C_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 減少가 일어날 것이고 iii) 近位細尿管에서의 Na^+ 再吸收가 抑制되는 境遇에는 이 近位部에서는 等張液으로 水分이 再吸收되므로 遠位部에 提供되는 濾液 및 輸送에 對한 負荷도 增加하게 될것이므로 C_{osm} 增加와 더불어 $C_{\text{H}_2\text{O}}$ 도 增加할 것이며 따라서 尿量도 많아질 것이다. 그러므로 本 研究의 結果, 作用點은 近位細尿管에서 Na^+ 再吸收억제에 起因되는 것으로 推測된다.

腎臟機能에 影響을 줄 수 있는 內因性物質은 epinephrine, norepinephrine, serotonin, angiotensin, acetylcholine, vasopressin, oxytoxin, aldosterone 등을 들 수 있다. 이들중 epinephrine, norepinephrine, serotonin 및 angiotensin 등은 모두 腎血流의 減少와 絲絨體濾過率을 低下시킴으로써 尿量減少를 招來함이 알려져 있다.¹²⁾ Vasopressin 은 遠位細尿管 및 集合管에서 水分의 透過性 增加로 減尿現象을 나타낸이 잘 알려져 있다.^{7,8)} 또한 acetylcholine 은 腎動脈에 直接注入하였을 境遇, 利尿作用을 나타내나 그 機轉은 腎血漿流와 絲絨體濾過率의 增加로 因하며¹³⁻¹⁵⁾ oxytoxin 은 腦下垂體 hormone 의 하나로써 腎臟作用에 對하여서는 動物의 種에 따라 크게 差異가 있음이 알려져 있다. 卽 흰쥐에서는 尿中의 Na^+ , Cl^-

그리고 水分의 排泄를 增加시키고 vasopressin 과 拮抗함이 알려져 있으며¹⁶⁻¹⁸⁾ 개에 있어서의 利尿作用은 腎血流 및 絲絨體濾過率의 增加에 起因하고 細尿管에 對한 作用이 아닌이 밝혀졌고^{19,20)} 닭에 있어서도 利尿效果를 보이는데 이는 hemodynamic state의 變化外에 一部 腎細尿管에서 Na^+ 의 再吸收抑制에 依함은 著者가 究明한바 있다.²¹⁾ Aldosterone은 遠位細尿管에서의 K^+ 의 分泌에 關與하는 Na^+ 과 K^+ 또는 H^+ 와 交換하는 pump가 內腔面에 存在하는데 이 pump를 促進시킨다고 從來는 믿어왔으나²²⁾ 그뒤 Malnic等^{23,24)}에 依하여 K^+ 의 分泌는 受動的이라는 것이 micropuncture 實驗으로 알려졌고 또 遠位細尿管의 Na^+ 再吸收와 K^+ 의 分泌가 1:1이 아니고 20:1에 가까우며 또 carrier-coupled pump가 否定되고 오히려 Na^+ 再吸收때 따라 생긴 電位差에 依하여 K^+ 의 受動的인 分泌가 일어난다고 믿어지고 있다.²⁵⁾ 또한 Hienholzer等^{26,27)}은 micropuncture 實驗으로써 aldosterone이 遠位細尿管뿐만 아니라 近位細尿管에서도 作用은 나타내며 Na^+ 再吸收를 促進시킨다는 것을 證明하였다.

이와같은 生理的 知見에 入脚하여 Hoelen extract가 利尿作用을 나타내는데 關與할 수 있는 內因性物質은 aldosterone으로 推測된다. 推論의 根據로는 앞에 列擧한 여러가지 物質中 利尿的으로 作用할 수 있는것은 acetylcholine과 oxytoxin인데 이것들은 hemodynamic state의 變化를 同伴하는 結果임으로 本 研究의 結果와는 거리가 먼 感이 있다. Hemodynamic state의 變化없이 利尿作用을 나타낼 수 있는것은 vasopressin이나 aldosterone의 分泌抑制이다. Vasopressin의 分泌抑制로는 alcohol을 代表的인 것으로 들 수 있다.²⁸⁾ 이때는 利尿的으로 作用하되 遠位部에서 주로 作用한다. 따라서 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 는 增加하나 C_{osm} 은 오히려 減少할 것으로 期待되기 때문에 本 實驗의 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 와 C_{osm} 의 增加와는 다른 樣相임을 쉽게 알 수 있다. Aldosterone과의 關係는 앞에서 說明한 것처럼 近位部에서 作用하는 것이 確實하다면 이의 分泌抑制에 關聯되는 것으로 추측된다.

Aldosterone과 拮抗的作用을 하는 物質로는 spironolactone을 들 수 있다.²⁹⁾ 이 Hoelen은 aldosterone이 作用하는 腎細尿管에서 相競的抑制에 따른 利尿作用을 나타내는 spironolactone과 類似作用을 갖었다면 腎動脈에 注入하였을때 一側에 局限된 利尿作用이 나타났을 것이다. 그러나 本 實驗에서는 그렇지 不是였다. 따라서 Hoelen의 利尿作用은 aldosterone과 關聯性이 있으나 renal tubule의 receptor에서 相競的抑制가 아니라 adrenal grand에서 aldosterone의 分泌抑制에 依하는 것으로 思料된다.

그러나 aldosterone과의 正確한 關聯性은 血中濃度의 測定, adrenal grand의 切除實驗, spironolactone과의 關聯實驗등이 具體化되어야 할것으로 믿는다.

結 論

茯苓의 腎臟에 對한 作用을 確實히 하기 위하여 total water extract와 methanol extract 및 methanol, ether 그리고 chloroform으로 抽出한 殘渣로부터 water extract를 만들어 實驗을 施行하였다.

靜脈投與時 total water extract는 10mg/kg에서, methanol extract는 더 적은 량(3mg/kg)에서 尿量과 더불어 Na^+ 과 K^+ 의 排泄量, C_{osm} 과 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 가 有意性인 增加를 나타냈다. 量의 增加에 따라 그 作用은 強化되었다. 絲絨體濾過率이나 腎血流量은 何等의 變化가 없었다. Water extract는 개의 腎臟機能에 아무런 影響이 없었다.

腎動脈에 直接注入한 實驗에서는 적은 量(0.3mg/kg/min)에서는 아무런 變化가 없었으나 많은 量(1.0mg/kg/min)에서는 兩側腎臟에 다 같이 茯苓의 作用이 나타났다.

以上の 結果로 보아 茯苓의 利尿作用은 腎細尿管에서 內因性物質을 통한 電解質의 再吸收抑制에 依하는 것으로 思料된다.

本 研究의 研究費 一部는 文敎部研究助成費로 充當하였음을 밝히고 謝意를 表하는 바이다.

文 獻

1. 李善宙, 李容柱, 生藥學, 改訂增補版, 東明社, 서울, 1961. p-25
2. 申估求, 申氏本草學各論, 壽文社, 서울, 1973, p-257
3. 謝觀原, 東洋醫藥大辭典, 高文社, 서울, 1970, p-581
4. 李時珍, 圖解本草綱目, 高文社, 서울, 1973, p-1225
5. R.A. Phillips, In peters and Van Slyke, *Quantitative Clinical Chemistry*, Vol. 2, Methods, Williams & Wilkins, Baltimore, 1943
6. H.W. Smith, N. Finkelstein, L. Aliminoso, B. Crawford, and M. Graber, *J. Clin. Invest.*, **24**, 288 (1945)
7. R.F. Pitts, *Physiology of the Kidney and Body Fluids*, 2nd ed., Year Book Medical Publishers, Chicago, 1968, p-116
8. E.E. Windhanger, *Molecular Biology and Medicine Ser.*, Appleton-Century-Crofts, New York, 1968, p-153
9. H. Wirz, B. Hargitay and W. Kuhn, *Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta*, **9**, 196 (1951)
10. H.O. Heinemann, F.E. Demartini and J.H. Laragh, *Am. J. Med.*, **26**, 853 (1959)
11. W. Suki, F.C. Rector, Jr. and D.W. Seidin, *J. Clin. Invest.*, **44**, 1458 (1965)
12. O.C. McKenna and E.T. Angelokos, *Circ. Res.*, **23**, 648 (1968)
13. R.L. Williams, J.E. Pearson, Jr and M.K. Carter, *Fed. Proc.*, **23**, 329 (1964)
14. M.L. Parmelee and M.K. Garter, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **174**, 108 (1968)
15. M.D. Macfarlane, *Am. J. Physiol.*, **218**, 851 (1970)
16. A.M. Fraser, *J. Physiol.*, **101**, 236 (1942)
17. B. Berde and A. Cerlett, *Helv. Physiol. Acta*, **14**, 129 (1956)
18. H. Brunner, G. Kuschinsky and G. Peters, *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, **228**, 457 (1956)
19. O. Heidenreich, Y. Kook, V. Link and H. Menzel, *ibid.*, **239**, 328 (1960)
20. *Ibid.*, **239**, 336 (1960)
21. 高錫太, 藥劑學會誌, **1**, 34 (1971)
22. R.F. Pitts, *The Physiological Basis of Diuretic Therapy*, III, Charles C. Thomas, Springfield, 1959, p-82.
23. G. Malnic, R.M. Klose and G. Giebisch, *Am. J. Physiol.*, **211**, 529 (1966)
24. *Ibid.*, **211**, 548 (1966)
25. R.W. Berliner, *Jap. J. Nephrol.*, **7**, 1 (1965)
26. K. Hierholzer, M. Wiederholt, H. Holzgreve, G. Giebisch, R. M. Klose and E. E. Windhanger, *Arch. Ges. Physiol.*, **285**, 193 (1965)
27. K. Hierholzer, M. Wiederholt and H. Stolte, *ibid.*, **291**, 43 (1966)
28. H.B. van Dyke and R.G. Ames, *Acta. Endocr.*, Copenh., **7**, 110 (1951)
29. C.M. Kagawa, J.H. Cella and G.C. von Arman, *Science*, **126**, 1015 (1957)