

猪苓의 개의 腎臟機能에 미치는 影響

姜 馨 龍 · 高 錫 太

朝鮮大學校 藥學大學

Effect of Polyporus umbellatus Fries on the Renal Function of Dog

Hyung Yong Kang, Suk Tai Ko*

(Received Jan. 15, 1975)

Polyporus would used as diuretics. Then, for the purpose of experimentally certifying the above mention, the effect on the renal function of dog was investigated, utilizing clearance technique.

Water and alcohol extracts, when injected intravenously, produced significant increases of urinary sodium and potassium, osmolar and free water clearances, and urine flow, while glomerular filtration rate and renal plasma flow remained unchanged.

During diuresis produced by furosemide, addition of water extract reduced the action of furosemide and markedly renal plasma flow. It would appear that these compounds are capable of action by a different mechanism or a different site.

Water extract, when infused directly into a renal artery, reduced the urine flow of experimental kidney as well as renal plasma flow, and the contralateral kidney exhibited diuresis, whereas amounts of sodium and potassium excreted in urine increased on both kidney.

It is surmised from those observations that Polyporus induces diuresis by inhibition the reabsorptive mechanism of renal tubules through some endogeneous humoral substances, in addition, directly reduces the renal plasma flow.

* College of Pharmacy, Cho Sun University, Kwang Ju, Korea

緒 論

猪苓은 Polyporace에 屬¹⁾하는 Popylorus umbellatus Fries로서 丹楓나무, 떡갈나무(槲樹) 등의 根部에 寄生하는 擔子菌으로 保續性菌體를 猪苓¹⁻³⁾이라고 한다.

猪苓은 小便不利와 浮腫에 應用¹⁻⁵⁾되어 왔고 猪苓湯⁶⁾과 五苓散⁷⁾等 小便不利에 使用되어 온 處方中 主要部分을 차지 하는 것으로 되어 있다.

成分은 ergosterin⁸⁾과 2-hydroxy tetracosanoic acid⁹⁾가 發見된 바 있고 藥理學的으로는 山口¹⁰⁾가 家兎에서 약간의 利尿作用이었다는 報告가 있었으나 1963년 觀見等^{11), 12)}은 猪苓의 water extract를 mouse의 皮下 및 經口投與, alcohol extract의 腹腔內 投與時에 利尿作用이 나타나지 않는다고 主張하고 있다.

따라서 著者等은 動物의 種과 投與方法에 따라 나타나는 作用이 相異할 것으로 思料되어 그 差異點을 確認하고 나아가 醫藥品 開發의 一環으로 그 有効성과 本態를 把握하고자 本實驗에 着手하였다.

實 驗 方 法

Water extract—猪苓 1.0kg을 粗末로 한後 蒸溜水로 水浴上에서 8時間 間隙으로 3회抽出, 濾過, 濃縮한 後 適當量의 蒸溜水에 다시 溶解시켜 不溶分을 除去한다음 水浴上에서 再濃縮하여 2.7%에 該當하는 extract 27g을 얻었다.

Methanol extract—粗末로 猪苓에 methanol을 加하여 水浴上에서 6時間 間隙으로 3회抽出, 濃縮하여 water extract때와 같이 適當量의 methanol에 溶解, 濾過하여 不溶分을 除去後 水浴上에서 濃縮하여 1%에 相當하는 extract를 얻었다.

動物實驗—實驗動物은 體重 11~16kg의 雌雄犬을 使用하였으며 麻醉는 nembutal-Na, 30 mg/kg I. V. 로 行하였고 必要에 따라 追加하였다. 개는 實驗前日 絶食시켰으나 물은 自由로 이 取할수 있도록 하였다.

靜脈內 投與實驗에 있어서는 개를 背位로 固定한後 氣道에 endotracheal tube를 넣어 呼吸을 容易하게 하였고 注入液은 上股靜脈에 Fisher의 volustate를 利用하여 行하였으며 雌犬인 境遇에는 膀胱內에 Foley's catheter를 挿入하여서, 雄犬인境遇에는 正中切開로 開腹하여 兩側輸尿管에 polyethylene管을 挿入固定하여 流出尿를 一定時間 間隙으로 集尿하였다.

腎動脈內에 注入하는 實驗에 있어서는 性에 關係없이 正中線을 따라 開腹하여 輸尿管에 挿入한 polyethylene管을 通하여 따로 따로 集尿케 하고 切創을 wound clip로 封鎖하고 개를 側臥位로 하여 flank incision을 加하여 一側 腎動脈을 露出시켜 鉤狀으로 구부린 24gauge

注射針으로 穿刺하여 여기에 가는 ployethylene管으로 Harvard infusion pump에 連結, 18.0ml/hr.의 速度로 0.9% saline을 繼續注入하여 注射針이 막히지 않도록 하고 注液은 같은 saline에 녹혀 注射器를 交換하며 注入하였다.

Clearance物質은 一定한 血中濃度에 一時에 到達하도록 初回量을 注射한後 곧이어 尿中 排泄되는 만큼 靜脈內에 注入하는 注液에 添加하여 血中濃度가 一定하게 維持하도록 하였고 每 clearance中間에 股動脈에 넣어둔 polyethylene管 또는 canule을 通하여 採血 即時 遠深 하여 血漿을 分離한 後 尿와 함께 clearance物質의 分析에 供하였다.

血壓은 一側 後股動脈(femoral artery)에 canule을 挿入하여 이를 水銀 manometer에 連結하여 血壓의 變動을 kymograph上에 描記하였다.

尿 및 血漿의 化學的 分析은 creatinine은 Phillips의 方法¹³⁾, PAH (*P*-aminohippuric acid)는 Smith等의 方法¹⁴⁾, Na⁺과 K⁺은 Coleman의 flame photometer로, 氷點降下度는 cryoscopy를 測定하였다. Osmolar clearance(Cosm)는 $\frac{\Delta^{\circ}UV}{\Delta^{\circ}P}$ 로, free water clearance (CH₂O)는 volume-Cosm로 計算하였다.

使用한 extract中 water extract는 0.9% saline에 溶解시켜 使用하였고 alcohol extract는 85% ethyl alcohol-saline에 溶解시켜 投與하였으나 alcohol量은 1回投與에 1ml를 超過 하지 않았다.

實 驗 結 果

血壓에 미치는 影響—血壓의 變化는 腎血流에 影響을 미칠뿐 아니라 絲毬體濾過率에도 至 大한 相關性을 가지는 境遇가 많기 때문에 猪苓의 腎臟實驗에 先行하여 water extract(W. E.)에 對한 개의 血壓變動을 觀察하였다.

W. E. 5.0mg/kg i. v.에서 一時的이기는 하나 甚한 血壓降下作用이 나타났으나 連續的으로 投與한 15.0mg/kg에서는 오히려 上昇的으로 作用하였고 增量하여 繼續投與한 50.0mg/kg에서도 그 上昇作用은 增強되어 所謂 tachyphylaxis現象을 觀察할 수 있었으나, 모두 一過性이기 때문에 腎臟機能에 크게 影響을 미치지 않는 것으로 思料되었다.

靜脈內 投與實驗—Water extract의 影響: 1.5mg/kg i. v.에서는 腎機能에 何等の 影響이 없었고 5.0mg/kg에서 初期에는 尿量增加現象이 나타나지 않았으나 第2期부터 利尿作用이 나타났고 15.0mg/kg에서도 第3期부터 尿量이 增加하여 does-response curve가 成立하였다.

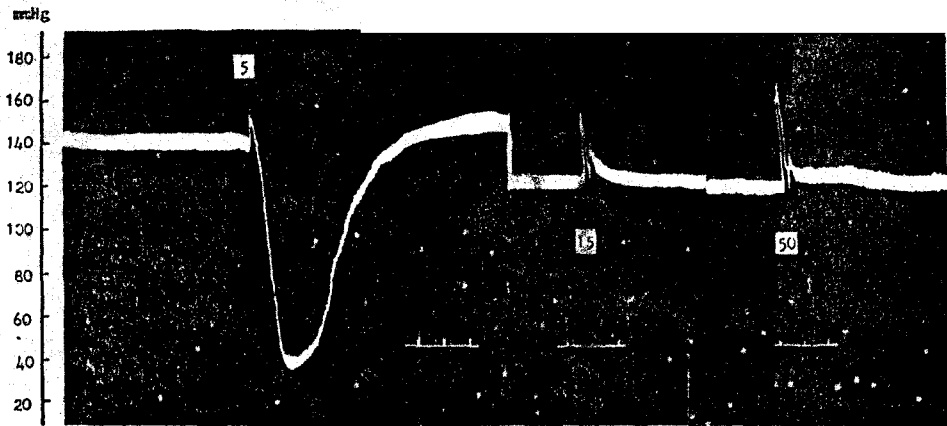


Fig. 1. Blood pressure tracing of a dog to *Polyporus umbellatus* water extract(5,15 and 50 mg/kg, at the indicated numeral). Each dose was given with intervals of about 60 min. and each tracing was obtained from same animal. Time; 1min.

Table 1. A representative experiment showing the effect of *Polyporus umbellatus* water extract on the renal function of dog.

Time (min)	Vol (ml/min)	Ccr (ml/min)	C _{PAH} (ml/min)	Cosm (ml/min)	C _{H₂O} (ml/min)	U _{Na} V (μEq/min)	Na, reab. (%)	U _K V (μEq/min)	K, reab. (%)
0-10	2.30	62.0	130.0	3.06	-0.76	705.0	92.4	43.7	82.4
10-20	2.50	63.0	132.0	3.46	-0.96	705.0	92.5	50.0	80.2
polyporus umbellatus water extract, 5m g/kg, i. v.									
20-30	2.50	64.0	127.0	3.26	-0.76	755.0	92.1	53.5	79.1
30-40	4.80	61.5	125.0	4.52	0.28	1560.0	83.2	91.0	63.0
40-50	4.60	63.0	130.0	3.74	0.86	1470.0	84.5	87.5	65.3
50-60	4.15	59.5	124.0	3.56	0.65	1250.0	85.0	83.0	62.6
60-70	2.95	59.0	125.0	2.33	-0.38	776.0	91.0	50.3	78.8
polyporus umbellatus water extract, 15mg/kg, i. v.									
70-80	2.60	59.6	118.0	3.25	-0.65	715.0	92.0	41.5	80.2
80-90	3.50	62.2	127.0	3.90	-0.40	945.0	90.2	64.0	75.5
90-100	4.15	60.0	125.0	4.00	0.15	1350.0	85.0	94.0	60.9
100-110	4.60	63.5	126.0	4.10	0.50	1470.0	84.6	98.5	61.2
110-120	5.00	64.5	129.0	4.30	0.70	1560.0	83.8	107.0	58.5
120-130	5.50	65.5	138.0	4.62	0.82	1760.0	82.1	118.0	55.0

Abbreviations: Vol;urine flow. Ccr and C_{PAH} are clearances of creatinine and PAH. Cosm and C_{H₂O} are clearances of osmolar substance and free water. U_{Na}V and U_KV are amounts of sodium and potassium excreted in urine. Na, reab. and K, reab. are percentages of reabsorbed amounts of sodium and potassium which were filtered in the glomeruli. (exp. 58, 12.5kg, female dog.)

Table I은 W. E.의 腎臟機能에 미치는 影響을 檢討한 代表的인 한例이다.

尿量에 關하여 觀察하면 對照值, 平均 2.4ml/min.에 對하여 5mg/kg I. V.에서 第1期에는 何等의 變化가 없었으나 第2期에서는 4.8ml, 第3期 및 第4期은 各各 4.60, 4.15ml/min.로 平均 4.5ml/min.이며 이는 約 88%의 增加를 뜻한다. 이때의 絲球體濾過率 (GFR=cr)은 變化가 없었고 腎血流量(RPF= C_{PAH})은 若干의 減少 傾向을 보이나 意義있는 것은 아니었다. 그러나 osmolar clearance (Cosm)와 free water clearance (C_{H_2O})는 尿量의 增加에 따라 增加하였다. 또한 Na^+ 과 K^+ 의 尿中排泄量(U_{NaK} , U_{KV})은 對照值의 平均 15.0, 47.0 μ Eq/min.에서 各各 105.0%와 85%의 平均 增加率을 나타냈다. W. E.의 量을 15 mg/kg로 增加시켰을 때는 尿量을 비롯한 모든 pattern이 量의 增加에 따라 比例되었음을 觀察할 수 있었다. 다만 藥物効力 發現時間이 5mg/kg에 比하여 늦어졌음이 同時에 觀察되었다.

Table II. Effects of Polyporus umbellatus water extract (5mg/kg) on the renal function of dog.

	Vol	Ccr	C_{PAH}	Cosm	C_{H_2O}	U_{NaV}	U_{KV}
	(ml/min)	(ml/min)		(ml/min)		(μ Eq/min)	
before	4.18	53.7	109.0	2.80	1.38	361.0	54.1
after	4.65 +0.47	55.8 +2.1	101.0 +0.08	2.88 +0.08	1.78 +0.40	405.0 +44.0	56.7 + 2.6
before	2.40	62.5	131.0	3.26	0.86	705.0	49.9
after	4.70 +2.30	62.3 -0.2	127.5 -3.5	4.63 +1.37	0.57 +1.43	880.0 +175.0	89.3 +42.4
before	5.00	59.0	118.5	3.85	1.15	1133.0	139.0
after	6.45 +1.45	59.5 +0.5	122.5 +4.0	4.90 +1.05	1.55 +0.40	1214.0 + 81.0	159.0 +20.0
before	1.65	80.8	197.5	—	—	690.0	54.6
after	1.65 0.00	85.3 +4.5	206.5 +8.0	—	—	737.5 + 47.5	61.7 + 7.1
before	4.55	59.8	131.5	3.20	1.40	896.0	92.5
after	5.20 +0.65	62.7 +2.9	132.0 +0.5	3.58 +0.38	1.48 +0.08	982.5 + 86.5	107.5 +15.0
before	2.75	40.3	88.0	2.66	0.12	812.5	100.5
after	3.10 +0.35	40.6 +0.3	87.3 -0.7	2.95 +0.32	0.16 +0.04	817.5 + 5.0	107.5 + 7.0
before	2.75	40.3	88.0	2.63	0.12	812.5	100.5
after	3.30 +0.55	38.0 -1.7	80.8 -7.2	2.78 +0.15	0.52 +0.40	823.5 + 11.0	107.5 + 7.0
mean	+0.82	+1.26	+0.04	+0.56	+0.46	+64.3	+14.5
S.E.	± 0.30	± 1.80	± 1.86	± 0.20	± 0.21	± 21.9	± 4.55
	<0.05	ns	ns	<0.05	<0.05	<0.05	<0.02

Before values represent the average of two 10-min collection periods immediately prior to extract, after values the average of two 10-min collection periods during maximal response to the extract and their differences are shown. ns; no significant. Other abbreviations as shown table 1.

Table II와 table III는 W. E. 5mg/kg와 15mg/kg I. V.로 投與하였을 때 나타난 腎臟機能에 對한 變化를 綜合한 것이다. 여기에서 "before"는 對照期 2~3期을 平均한 값이고 "after"는 W. E. 投與後 藥物反應이 最高值에 이르렀을 때의 2~3期을 平均한 값이다. 5mg/kg (table II)에 있어서는 尿量을 비롯하여 Cosm와 C_{H_2O} 및 Na^+ 과 K^+ 의 尿中 排泄量이 統計

Table III. Effects of Polyporus umbellatus water extract (15mg/kg) on the renal function of dog.

	Vol	Ccr	C _{PAH}	Cosm	CH ₂ O	U _{NaV}	U _{KV}
	(ml/min)	(ml/min)	(ml/min)	(ml/min)	(ml/min)	(μEq/min)	(μEq/min)
before	6.00	59.8	104.0	—	—	1195.0	67.3
after	6.80+0.80	66.9+7.1	134.0+30.0	—	—	1565.0+730.0	84.6+17.3
before	2.40	62.5	131.0	3.26	-0.86	705.0	46.9
after	5.25+2.85	63.5+1.0	133.5+2.5	4.56+1.30	0.66+1.46	1610.0+905.0	112.5+65.6
before	5.00	59.0	118.5	3.85	1.15	1133.0	139.0
after	5.45+0.45	61.5+2.5	135.0+16.5	4.13+0.28	1.29+0.14	1145.0+12.0	152.0+13.0
before	4.18	53.7	109.0	2.88	1.29	361.0	54.1
after	5.83+1.65	55.1+1.40	98.3+10.7	4.03+1.15	1.80+0.51	569.0+208.0	83.5+29.4
before	3.90	76.5	230.0	3.02	0.88	942.5	154.0
after	5.05+1.15	74.5-2.0	218.5-11.5	4.62+1.60	0.43-0.45	1530.0+182.5	176.0+22.5
before	1.65	80.8	197.5	—	—	690.0	54.6
after	2.18+0.53	94.6+13.8	207.0+9.5	—	—	945.0+255.0	84.9+30.4
before	4.55	59.8	131.5	3.20	1.40	896.0	92.5
after	5.25+0.70	62.8+3.0	135.0+3.5	4.18+0.98	1.08-0.32	1080.0+184.0	125.0+33.5
before	3.75	40.3	88.0	2.63	0.12	812.5	100.5
after	3.33+0.58	38.1-2.2	79.1-8.9	2.94+0.31	0.39+0.27	996.0+184.0	107.5+7.0
Mean	+1.09	+3.07	+3.86	+0.94	+0.27	+287.6	+27.3
S.E.	±0.29	±2.02	±5.07	±0.22	±0.28	±95.0	±6.35
P.	<0.01	ns	ns	<0.01	ns	<0.05	<0.01

Abbreviations as shown table II.

學的으로 意義있는 增加를 나타냈으나, 이때의 GFR, 와 RPF의 變化는 意義가 없었다. 15mg/kg(table III)에서는 尿量을 비롯한 모든 pattern이 5mg/kg에서와 類似하나 그 增加量이 더욱 顯著하였을 뿐 아니라 5mg/kg에서는 大體的으로 probability가 <0.05인데 比하여 15mg/kg에서는 <0.01로서 그 意義가 더욱 高度임을 알수있었다. 그러나 이때의 CH₂O는 意義가 없는 것으로 되어있다. 이것은 測定한 例數가 적을 뿐아니라 個體差가 甚한 結果로 보아진다. 또한 Na⁺의 排泄量에서도 probability로는 다같이 <0.05이나 增加量을 比較할 때 5mg/kg에서 64.3±21.9μEq/min. 인데 比하여 15mg/kg에서는 287.9±95.0μEq/min. 로서 더욱 顯著함을 나타내고 있어 W. E. 量의 增加에 따라 response가 強化되었음을 觀察하였다.

Alcohol extract의 影響: alcohol extract (A. E.)는 85% ethylalcohol-saline 에 용해시켜 投與하였으나 이때 投與한 1ml는 腎臟機能에 何等의 影響을 미치지 못하는 量이다(未發表).

Table IV는 A. E. 에 對한 實驗中 代表的인 한 例이다.

2mg/kg i. v. 에서 對照值의 平均 3.9ml/min. 의 尿量에서 最高反應을 나타낸 第2와 第3期에서 그 平均值가 約 5.4ml/min. 로 增加하였고 尿量을 增加시킨 因子는 W. E. 에서와 같이 腎臟의 血流力學的 變化(GFR, RPF)에 影響이 없이 腎細尿管에서의 電解質 再吸收抑制인

Table IV. A representative experiment showing the effect of Polyporus umbellatus alcohol extract on the renal function of dog.

Time	Vol	Ccr	C _{PAH}	Cosm	C _{H₂O}	U _{Na} V	Na, reab.	U _K V	K, reab.
(min)	(ml/min)	(ml/min)		(ml/min)		(μ Eq/min)	(%)	(μ Eq/min)	(%)
0-10	3.60	79.5	222.0	2.96	0.36	875.0	92.7	147.0	63.0
10-20	4.20	73.5	218.0	3.08	1.12	1020.0	90.7	161.0	56.3
polyporus umbellatus alcohol extract, 2mg/kg, i. v.									
20-30	4.70	71.5	214.0	3.05	1.65	709.0	97.5	150.0	58.0
30-40	5.60	73.0	222.0	3.00	2.60	1130.0	90.2	175.0	44.5
40-50	5.30	73.8	218.0	3.71	1.59	1270.0	88.6	195.0	45.0
50-60	5.15	74.2	228.0	4.03	1.12	1340.0	88.3	191.0	46.5
polyporus umbellatus alcohol extract, 10mg/kg, i. v.									
60-70	3.70	66.5	178.0	2.80	0.88	900.0	90.0	152.0	58.5
70-80	7.20	65.5	192.0	3.57	3.63	1200.0	87.6	178.0	45.5
80-90	6.10	66.0	204.0	3.65	2.45	1270.0	87.0	174.0	47.2
90-100	5.30	64.5	208.0	3.83	1.57	1220.0	88.3	159.0	52.0

Abbreviations as shown in table I. (exp. 62, 15kg, female dog.)

이 뚜렷하였다. 이때 Cosm와 C_{H₂O}도 다같이 증가하였다. 증량한 10mg/kg에서는 RPF을 비롯하여 GFR가 減少하였음에도 不拘하고 尿量은 증가하는 結果를 나타냈다. 이때의 Na⁺과 K⁺의 排泄增加率이 頓化된 느낌을 주는 데 이는 腎血流의 減少에 그 原因이 있는 것으로 考慮된다. 그러나 全般的인 腎臟機能의 變化는 W. E.의 實驗結果와 類似하였다.

Furosemide 作用과의 關係—猪苓의 W. E.나 A. E.는 다같이 腎細尿管에서의 電解質 再吸收抑制에 依하여 利尿作用이 나타남이 確實하다. 따라서 furosemide와는 機轉上 어떤 相關性이 있는가를 檢討하기 爲하여 furosemide의 利尿作用이 뚜렷이 나타났을 때 W. E.의 相當量을 投與하여 보았다.

Table V는 furosemide를 1.5mg/kg i. v.로 連續 二回投與하여 最高反應이 나타나고 있는 동안 W. E.을 投與한 代表的인 實驗例이다.

10分間隔으로 第2回의 對照期後에 第1次로 投與한 furosemide는 顯著的한 尿量增加와 RPF 및 GFR가 增加하였으나 連續的인 第二次의 furosemide에서는 尿量增加는 強化되었으나 腎臟의 血流力學的인 變化는 오히려 對照期에 比하여서도 減少하였다. 그러나 尿量增加에 比例하여 Na⁺과 K⁺의 排泄量은 越等하게 增加하여 furosemide의 本來의 機轉을 探索할 수 있었다. 이때 投與한 W. E. 65mg/kg i. v.는 尿量을 비롯하여 RPF을 현저하게 減少시켰고 電解質의 배설量의 減少에 比例하여 Na⁺, K⁺의 再吸收率이 增加하였다. 即 furosemide가 作用하고 있는 동안 Na⁺과 K⁺의 再吸收率이 各各 63.5, 23.5%였던 것이 W. E.에 依하여

Table V. Influence of Polyporus umbellatus water extract on the renal function of dog during furosemide diuresis.

Time	Vol	Ccr	C _{PAH}	U _{NaV}	Na, reab.	U _{KV}	K, reab.
(min)	(ml/min)	(ml/min)		(μ Eq/min)	(%)	(μ Eq/min)	(%)
0-10	0.65	56.3	138.0	201.0	98.0	41.3	82.0
10-20	0.63	56.2	147.0	194.0	98.0	40.0	82.5
furosemide, 1.5mg/kg, i. v.							
20-30	11.10	66.6	173.0	2075.0	82.3	119.5	55.8
furosemide, 1.5mg/kg, i. v.							
30-40	13.70	50.2	120.0	3210.0	63.5	156.0	23.5
polyporus umbellatus water extract, 65mg/kg, i. v.							
40-50	11.00	50.2	96.0	1945.0	78.0	110.0	46.0
50-60	10.30	50.0	107.0	1960.0	77.7	104.0	48.5
60-70	8.00	48.2	109.0	1390.0	83.6	80.5	58.8

Abbreviations as shown table I. (exp. 59, 14kg, male dog)

第1期에서는 78.0, 46.0%로 되었고 第3期에서는 83.6, 58.8%로 되어 furosemide의 作用을 抑制함이 確實하였다.

一側 腎動脈에 投與한 實驗—猪苓의 extract가 電解質 再吸收抑制에 依하여 利尿作用을 나타내기는 하나 이것이 腎臟內의 直接的인 作用인지 內因性物質을 통한 二次的作用인가를 確認하기 위하여 一側 腎臟動脈에 W.E.를 一定比率로 0.9% saline에 溶解시켜 注入하여 보았다.

Fig. 2 는 W.E.을 左側 腎動脈에 投與한 實驗結果를 나타난 實驗例이다.

이 그림에서 實線은 藥物의 注入腎(experimental kidney)이고 點線은 對照腎(contol kidney)의 腎內變化를 나타낸 것이다.

먼저 0.3mg/kg/min.로 投與한 實驗에서는 注入側의 尿量은 오히려 減少하였고 對照側의 尿量이 微弱하나마 增加傾向을 보였다. 이때의 RPF는 注入側은 뚜렷한 減少現象을 나타냈고 對照側은 何等의 影響이 없었으나 Na⁺과 K⁺排泄量은 兩側 다같이 增加하였다. 投與량을 높인 1.0mg/kg/min.에서도 注入側의 확실한 尿量減少와 모든 機能이 尿量增減에 比例하였음을 觀察하였다. 對照側은 尿量을 비롯한 모든 腎機能尺度가 0.3mg/kg/min. 때와 比較할때 거의 變化가 없었다.

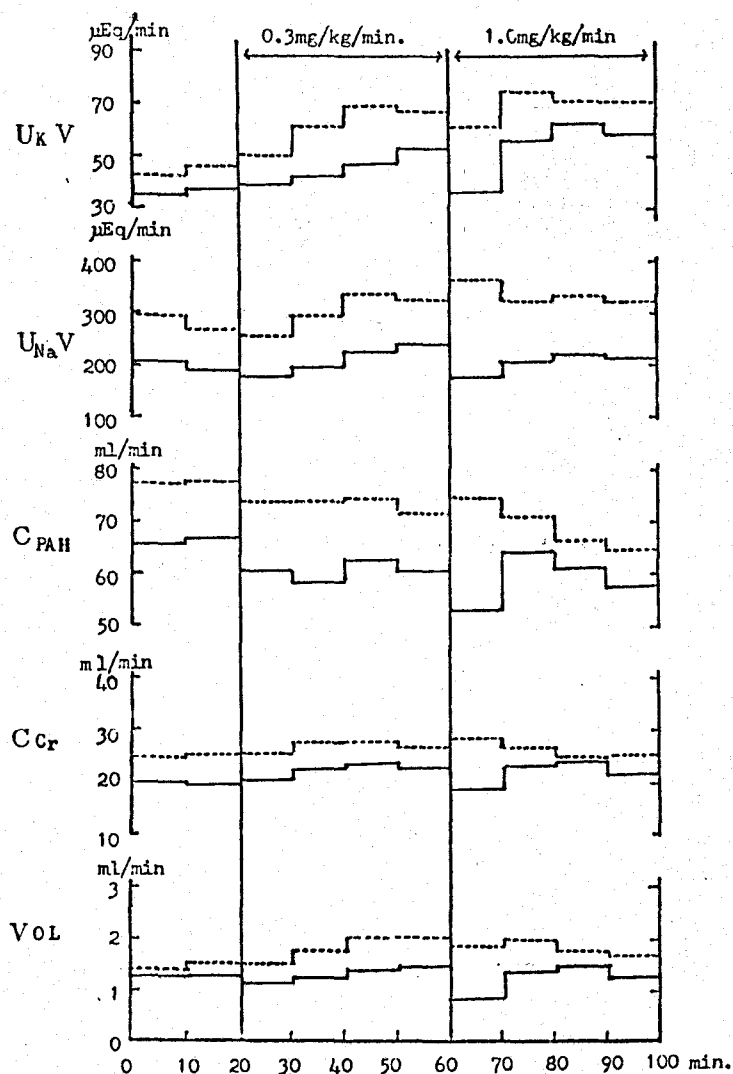


Fig. 2. Influence of *Polyporus umbellatus* water extract infused into a renal artery on the renal function of dog. Solid lines represent the infused kidney, broken lines the control side. Other abbreviations as shown in table I.

考 察

猪苓의 W. E. 와 A. E. 를 개의 靜脈內에 投與한 結果 다같이 利尿的으로 作用하여 鴨見等¹¹⁾의 報告와 相異하게 나타났다. 이때 Na^+ 과 K^+ 의 尿中排泄量이 많아졌으며 Cosm 와 CH_2O 도 增加하였다. 그러나 GFR나 RPF에는 何等의 變化가 없었고 furosemide가 作用하

고 있는 狀態에서의 W.E. 投與는 오히려 furosemide의 作用을 抑制하는 傾向을 나타냈다.

一側 腎動脈에 W.E. 를 投與하였을 때는 注入腎보다는 오히려 對照腎에서의 利尿現象을 觀察하였으나 尿中 Na^+ 과 K^+ 의 排泄量은 兩側 腎臟에서 다같이 增加하였다.

以上과 같은 結果에 關하여 考察하면 鶴見等^{11, 12)}의 報告와는 달리 利尿作用이 나타난 것은 확실히는 말할 수 없으나 動物의 種의 差異보다는 投與方法의 差異에서 오는 結果로 생각할 수 있다. 經口投與나 皮下注射로는 物質에 따라서는 全然 血中으로의 吸收가 不可能한 경우도 있을뿐 아니라 吸收된다하여도 量的인 面에서 有効值에 이르지 못할 境遇도 있기 때문이다.

利尿作用을 나타낼 수 있는 機轉은 첫째 腎臟의 血流力學的 變化 即 GFR와 RPF의 增加와 둘째 腎臟細尿管에서의 作用으로 大別할 수가 있다.

첫째의 境遇는 개에 있어서의 oxytocin^{15, 16)}이나 腎動脈에 直接投與한 acetylcholine^{17, 19)}, 側腦室內에 投與한 angiotensin²⁰⁾, goat의 第三腦室에 hypertonic saline을 infusion 할때 나타나는 現象²¹⁾이고 둘째의 境遇는 大部分의 利尿劑가 여기에 屬하는 것으로 생각할 수 있다. 이 中에서 acetazolamide는 carbonic anhydrase의 抑制劑²²⁾로 作用하고 spironolactone은 aldosterone의 拮抗²³⁾에 依하며, 利尿劑로 쓰이지는 않으나 alcohol은 ADH의 分泌抑制²⁴⁾에 依하여 그 作用을 나타내는 特殊性을 가지고 있기는하나 다같이 腎細尿管에서 作用함이 확실하다.

猪鬃의 extract을 靜脈內에 投與하였을때 Na^+ 과 K^+ 의 排泄量 및 Cosm 와 아울러 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 增加를 招來하였다. 이때 GFR나 RPF가 增加하지 않았으므로 細尿管에 있어서의 Na^+ 과 K^+ 의 再吸收 抑制 即 둘째의 境遇라고 볼 수 밖에 없다. 그 作用場所에 對하여서는 쉽게 說明할수는 없으나 現今 腎臟生理學의 知識²⁵⁾에 비추어 본다면 近位細尿管이라고 짐작할 수 있다. 遠位細尿管 및 集合管에서의 Na^+ 再吸收의 抑制는 Na^+ 배설량의 增加와 아울러 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 減少를 가져올 것이고 Henle's loop에서의 Na^+ 再吸收抑制 亦是 Na^+ 배설량의 增加와 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 減少 및 濃縮能力의 減退를 가져올 것이다. 近位細尿管에서는 水分이 Na^+ 再吸收에 따라 等張의으로 再吸收되기 때문에 Na^+ 再吸收가 抑制된다면 多量의 等張液이 下位의 nephron에 供給될 것이고 下位에서 本來의 機能이 抑制되지 않은채 Na^+ 과 繼續 再吸收된다면 이 實驗에서 볼수 있는 바와 같이 Na^+ 排泄量의 增加와 아울러 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 가 增加하게 될 것이다.

腎細尿管에서 Na^+ 再吸收抑制에 依하여 natriuretic action을 가지는 furosemide^{26, 27)}와 의 相互關係을 檢討하기 爲한 實驗에서 furosemide가 作用하고 있는 동안에 靜注한 W.E.는 利尿作用은 나타나지 않고 오히려 Na^+ 排泄量을 비롯하여 尿量이 減少하였을 뿐아니라 腎血流의 顯著한 減少現象을 보인 것은 두 藥物間의 作用機轉이 相異하거나 作用場所가 相異하다는 것을 뜻한다. 더욱이 腎血流의 減少現象이 furosemide의 作用하는 狀態에서 뚜렷한

것은 猪苓 extract의 特異한 點이라고 볼수 있으며 나아가 腎細尿管에서 Na^+ 再吸收機轉은 同一할지 몰라도 最少限 Ludens等²⁸⁾이 報告한 furosemide의 RPF 增加作用과는 完全히 다를뿐 아니라 拮抗的으로 作用한다고 볼 수 있다.

一側 腎動脈에 注入한 實驗에서는 猪苓 extract의 腎臟에 對한 作用이 直接的이라면 注入腎에 局限된 作用이 나타나거나 注入腎과 對照腎과의 사이엔 有意性인 差異가 있을것이다. 그러나 本實驗에서는 0.3mg/kg/min. 에서 注入腎의 尿量은 減少하고 對照腎의 尿量이 오히려 增加하였다. 이때 注入腎의 腎血流의 減少가 나타났고 Na^+ 과 K^+ 의 排泄量은 尿量과 腎血流의 減少에도 不拘하고 오히려 增加로 나타났으며 1.0mg/kg/min.에서는 注入腎의 尿量의 顯著한 減少와 腎臟機能의 全體的인 低下가 나타나 腎臟에 미치는 猪苓의 影響이 單純하지 않음을 示唆하고 있다. 尿中에 排泄되는 Na^+ 量은 大體로 細尿管에서의 Na^+ 再吸收가 直接抑制가 되지 않는 境遇에는 RPF나 GFR의 增減에 따라 크게 影響을 받게 되며 特히 濾過率이 減少하면 尿中 排泄量은 더 甚하게 減少함은 이미 널리 알려진 事實이고 shock時的 閉尿機轉²⁹⁾이기도 하다. 따라서 注入腎의 RPF와 GFR가 甚하게 減少하는 1.0mg/kg/min.에서 尿量과 Na^+ 排泄量의 減少는 shock時的 閉尿機轉처럼 腎血流의 影響이라고 생각할 수 있다. 그러나 RPF의 減少가 弱한 0.3mg/kg/min.에서 尿量은 減少하였으나 Na^+ 排泄量의 增加가 뚜렷하였고 藥물을 投與치 않은 對照腎에서는 Na^+ 배설량의 增加가 더욱 顯著하였다. 이點은 猪苓 extract의 一側腎動脈에 投與로 나타나는 RPF의 減少와 相關없이 또 다른 機轉에 依하여 腎細尿管에서의 Na^+ 再吸收機能의 減退가 온것으로 생각할 수 있다. 그러나 一般的으로 腎血管의 甚한 收縮을 同伴하지 않고 全身血壓이 上昇하는 境遇에는 RPF의 增加와 이에 따른 GFR의 增加, 尿量增加等 pressure diuresis를 招來할 수도 있다. 이와 같은 pressure diuresis 및 猪苓의 血壓變化와 本研究에서의 腎動脈에 投與하였을 때의 腎血流의 減少를 關聯시켜 생각한다면 猪苓 extract의 靜脈內 第一回 投與時는 血壓이 下降하였으나 第一回부터는 一過性이긴하나 血壓이 上昇하였다. 따라서 腎動脈에는 infusion하였기 때문에 第二回 投與와 같은 結果 即 血壓의 上昇이 나타날 것임에도 不拘하고 오히려 RPF가 減少한 것은 이 extract가 腎血管을 直接 收縮하거나 腎臟에 分布되어 있는 交感神經纖維³⁰⁾의 興奮에 依한 것이라고 볼 수밖에 없다. 이 交感神經纖維의 分布는 主로 血管과 有關할뿐 細尿管 自體에는 가 있지 않으며³⁰⁾ 그 影響은 主로 血管에 對한 것이고 直接的으로 Na^+ 輸送機轉에 影響을 미치는 것은 把握하기 힘들다.³¹⁾ 나아가 一般的으로 交感神經系의 興奮에 따라 vascular tone이 올라가서 全身血壓이 올라가는 境遇에는 preglomerular vessel 亦是 收縮하므로 腎血流의 減少가 오는 것이 普通이고 또한 가벼운 腎臟血管의 收縮에 따른 RPF의 減少로는 腎臟이 保有하고 있는 自體調節能力(auto-regulation function)으로 말미암아 GFR의 變動이 極微하다³²⁾ 이에 따라 0.3mg/kg/min.에서 RPF는 減少하나 GFR에 커다란 影響이 없는 것은 腎臟에 分布된 交感神經의 興奮에서 온 結果로 思料되며, 1.0mg/kg/min.에서 모

든 기능의 低下傾向은 RPF의 減少때문에 起因한 것으로 믿는다. 따라서 靜注時 Na^+ 排泄 增加와 함께 尿量增加現象이 腎臟에 對한 直接的인지 或은 間接的인지는 本腎動脈內에 投與 實驗만으로는 斷定하기가 어렵다. 그 理由로는 腎細尿管에 對한 直接作用이 있다면 注入腎에서 顯著한 利尿反應이 있어야 함에도 不拘하고 그렇지 못할 것이다. 그렇다고 內因性物質을 통한 作用이라고 速斷할 수 있는 根據도 注入腎의 RPF減少現象을 完全히 遮斷할 수 없기 때문에 困難하다. 直接的인 作用에 依하여 Na^+ 再吸收가 腎細尿管에서 일어난다 하여도 RPF의 減少에 依하여 陰蔽되어 對照腎과의 有意性인 差異가 나타나지 않을 可能性이 있기 때문이다. 그러나 0.3mg/kg/min.에서 GFR의 영향을 考慮에 넣는다면 endogenous humoral substance를 통한 二次的인 作用으로 보는 것이 옳을 것이다. 그렇다면 內因性物質은 茯苓에서와 같이³³⁾ adrenal gland에서 aldosterone의 分泌抑制의 境遇와 腎細尿管에서 劇적으로 natriuresis를 일으키는 meanocyte-stimulating hormone (MSH)³⁴⁾의 分泌促進 등을 들 수 있으나 斷定하기에는 具體的인 實驗이 追加되어야 할 것으로 思料된다.

結 論

猪苓의 water extract와 alcohol extract로써 개의 腎臟에 對한 實驗을 行하였다.

靜脈投與時 water extract와 alcohol extract는 다같이 利尿作用이 나타났다. 이때의 Na^+ 및 K^+ 의 排泄量 및 Cosm와 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 가 增加하였으나 絲毬體濾過率이나 腎血流에는 何等의 影響이 없었다.

Furosemide가 作用하는 동안에 投與한 water extract는 furosemide의 作用을 抑制하였으며 特히 腎血流의 減少가 뚜렷하였다.

一側 腎動脈에 water extract를 注入하였을 때는 注入腎의 尿量과 腎血流은 減少하였으나 對照腎의 尿量은 增加하였고 Na^+ 과 K^+ 의 排泄量은 兩側 다같이 增加하였다.

以上の 結果로 보아 猪苓은 內因性物質을 통한 電解質 再吸收抑制에 依한 利尿作用과 腎臟에 直接作用하는 腎血流의 減少作用을 兼有한 것으로 推測된다.

本研究費の一部는 文敎部研究助成費로 充當되었음을 밝히고 謝意를 表하는 바이다.

文 獻

- 1) 林基興: 藥用植物各論, 東明社, 서울, 20, 1961
- 2) 赤松金芳: 新訂和漢藥, 醫齒藥出版株式會社, 東京, 698, 1974
- 3) 申佑求: 申氏本草學各論, 壽文社, 서울, 364, 1973
- 4) 李時珍: 圖解本草綱目, 高文社, 서울, 1229, 1973
- 5) 許浚: 國譯增補 東醫寶鑑, 南山堂, 서울, 1225, 1973
- 6) 上岡: 551, 171

- 7) 李泰浩; 新訂大方藥合編(處方), 杏林書院, 서울, 5, 1971
- 8) 櫻井, 木林; 當山藥專校友雜誌, 2, 135 (1936)
- 9) 吉岡, 山本; 日本藥學雜誌, 84, 742 (1964)
- 10) 山口; 朝鮮醫學會雜誌, 86, 173 (1928)
- 11) 鶴見, 瀧, 市岡, 江崎, 酒井, 澤崎, 岐阜醫科大學紀要, 11, 129 (1963)
- 12) 上同; 11, 138 (1963)
- 13) R. A. Phillips; In Peters and Van Slyke, *Quantitative Clinical Chemistry*, vol.2, Methods, Williams & Wilkins, Baltimore, 1943
- 14) H. W. Smith, N. Finkelstein, L. Aliminosa, B. Crawford and M. Graber; *J. Clin. Invest.*, 24, 288 (1945)
- 15) O. Heidenreich, Y. Kook, V. Link und H. Menzel; *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, 239, 328 (1960)
- 16) *Ibid.*, 239, 336 (1960)
- 17) R. L. Williams, J. E. Pearson, Jr and M. K. Carter; *Fed. Proc.*, 23, 329 (1964)
- 18) M. L. Parmelee and M. K. Garter; *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 174, 108 (1968)
- 19) M. D. Macfarlane; *Am. J. Physiol.*, 218, 851 (1970)
- 20) 夫永哲; 全南醫大雜誌, 10, 1223 (1973)
- 21) B. Andersson, M. F. Dallman and K. Olsson; *Acta. Physiol. Scand.*, 75, 496 (1969)
- 22) L. S. Goodman and A. Gilman; *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 4th ed., The Macmillan Company, New York, 851, 1970
- 23) *Ibid.*, 861
- 24) *Ibid.*, 139
- 25) R. F. Pitts; *Physiology of the Kidney and Body Fluids*, 2nd ed., Yearbook Medical Publishers, Chicago, 116, 1968
- 26) W. Suki, F. C. Rector, Jr and D. W. Seldin; *J. Clin. Invest.*, 44, 1458 (1958)
- 27) 高錫太; 藥劑學會誌, 1, 85 (1971)
- 28) J. H. Ludens, J. B. Hook, M. J. Brody and H. E. Williamson; *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 163, 456 (1968)
- 29) A. C. Corcoran and I. H. Page; *J. Exp. Med.*, 78, 762 (1943)
- 30) O. C. McKenna and E. T. Angelokos; *Circ. Res.*, 22, 345 (1968)
- 31) R. F. Pitts; *Physiology of the Kidney and Body Fluids*, 2nd ed., Yearbook Medical Publishers, Chicago, 20, 1968
- 32) G. M. Everett; Some Electrophysiological and Biochemical Correlates of Motor Activity and Aggressive Behavior. In; *Neuropharmacology*, ed by E. Rothlin, vol. 2, 279 (1961)
- 33) 李敦日, 高錫太, 文永熙; 藥學會誌, 18, 39 (1974)
- 34) R. Orias and R. L. Johnson; *Fed. Proc.*, 28, 572 (1969)