

## 白朮의 腎臟作用에 관한 研究

李 敦 日 · 高 錫 太

朝鮮大學校 藥學大學

(Received February 26, 1976)

Dohn Ill Lee and Suk Tai Ko (*College of Pharmacy, Chosun University, Kwang Joo 500*): Studies on Renal Action of *Atractylodes Rhizoma Alba* in Dogs.

**Abstract**—The actions of *Atractylodes rhizoma alba* on renal function of dog were investigated with water and methanol extract of it, utilizing clearance technique. Water extract elicited diuresis while methanol extract induced antidiuresis in the dog when they were given intravenously. The diuresis induced by the intravenous water extract seemed to be closely related to the decrement of reabsorption of electrolytes in renal tubules. On the contrary, the antidiuresis by intravenous methanol extract appeared to be related to the increment of renal reabsorption of sodium. Water and methanol extract, when infused into a renal artery, exhibited identical responses to the intravenous actions confined only to the infused kidney, inferring that renal actions of water and methanol extract are not mediated by any endogenous humoral agents. From these observations it is concluded that diuretic action of water extract and antidiuretic action of methanol extract were brought about by direct action in the renal tubules.

白朮은 *Atractylodes ovata* THUMBERG (Carduaceae)의 嫩根莖(新生根) 尖部の 外皮를 긁어 버리고 乾燥한 生藥을 말하며 加工하지 않고 乾燥한 根莖(蒼朮)과 區別한다<sup>1,2)</sup>. 白朮은 오래 前부터 蒼朮과 같이 芳香健胃劑, 鎮靜劑 및 利尿劑로 使用되어 왔으며<sup>1-3)</sup>, 특히 高<sup>4)</sup>는 古方으로부터 調査한 利尿, 水腫 및 浮腫, 腎炎, 遺尿 및 失禁等, 腎臟機能에 影響을 미치는 것으로 考慮되는 處方 202例中, 34例에서 白朮이 包含되어 腎臟作用 生藥으로써 白朮이 相當히 重要함을 指摘하였다. 또한 鶴見等<sup>5,6)</sup>은 白朮의 water extract를 白鼠의 皮下注射나 經口投與으로써 尿量에 全然 影響이 없고 alcohol extract를 白鼠의 腹腔內에 投與하던 微弱한 利尿作用이 있음을 보고한 바 있다. 그러나 鶴見等<sup>5,6)</sup>의 白鼠를 利用한 實驗에서는 腎臟機能의 變化에 대하여는 全然 言及된 바 없다. 따라서 著者등은 醫藥品 開發의 一環으로써 白朮의 water 및 alcohol extract를 鶴見

과는 다른 方法, 即 개의 靜脈內的 投與으로써 腎內的 變化를 clearance 方法에 따라 測定하여 白朮의 腎臟機能에 미치는 影響과 實用性 與否를 檢討하였다.

### 實驗 方法

**Sample extract의 抽出**—Water extract는 市中에서 購入한 白朮을 粗末로 한後 蒸溜水로 水浴上에서 6時間 間隔으로 3回 抽出한 다음 濾過濃縮하여 얻은 extract를 蒸溜水에 다시 溶解시켜 不溶分을 濾過除去하여 濾液을 水浴上에서 再濃縮하여 얻은 extract로서 白朮粗末에 비해 約 40%에 該當되었다.

Methanol extract는 粗末로 한 白朮을 80% methanol로 水浴上에서 8時間 間隔으로 3回 抽出한 後 濾過濃縮하여 얻은 extract를 다시 蒸溜水에 溶解시켜 不溶分을 濾過 除去한 다음 濃縮한 것으로서 約 13%에 相當하는 extract를 얻었다.

**動物實驗**—實驗에 使用한 動物은 體重 13.0~15.0 kg의 雌雄雜犬이었으며 개는 實驗前日 絶食시키고 물만 自由로히 取하도록 하였다. 痲醉는 pentobarbital sodium 30 mg/kg iv로 行하였고 必要에 따라 追加하였다.

靜脈內 投與實驗에서는 痲醉한 개를 動物固定台上에 背位로 固定한 後 呼吸을 容易하게 하기 爲하여 氣道에 endotracheal tube를 넣었고 注入液은 上股靜脈에 Fisher의 volustate를 利用하여 行하였으며 集尿는 雌犬인 境遇, 膀胱에 Foley's catheter를 插入하여서, 雄犬인 境遇, 正中切開로 開腹하여 兩側輸尿管에 polyethylene管을 插入固定하여 流出되는 尿를 一定時 間隔으로 行하였다.

腎動脈內에 注入하는 實驗에서는 性에 關係없이 正中線에 따라 開腹하여 輸尿管에 插入한 polyethylene管을 通하여 따로 따로 集尿케하고 切開한 腹壁을 縫合한 다음, 개를 側臥位로 하여 側腹切開로 一側 腎動脈에 接近 露出시켜 鈎狀으로 된 24 gauge 注射針으로 穿刺하여 여기에 가는 polyethylene管으로 Harvard infusion pump에 連結, 30 ml/hr의 速度로 0.9% saline을 繼續 注入하여 注射針이 막히지 않도록 하였다가 對照實驗後 藥液과 交換하여 같은 速度로 注入하였다.

Clearance 物質은 一時에 一定한 血中濃度에 達하도록 初回量을 注射한 後 곧 尿中에 排泄되는 만큼 注入液에 添加하여 血中濃度를 一定하게 維持시켰으며 每 clearance 期의 中間에 後股動脈內에 插入 固定한 polyethylene管 또는 cannula를 通하여 採血, 遠沈하여 分離된 plasma를 尿와 함께 clearance 物質의 分析에 使用하였다.

尿 및 血漿의 化學的 分析은 creatinine은 Phillips의 方法<sup>7)</sup>, PAH는 Smith等<sup>8)</sup>의 方法에 따랐으며  $\text{Na}^+$ 과  $\text{K}^+$ 은 flame photometry로, 氷點降下度는 cryoscopy로 測定하였다.

여기에서 使用한 extract는 모두 0.9% saline에 溶解시켜 投與하였다.

### 結 果

**靜脈內 投與實驗.** Water extract의 影響: 20.0 mg/kg iv 以下の 量에서는 개의 腎臟機能에 別다른 影響이 없었으나 20.0 mg/kg iv에서는 尿量이 增加하였고 70, 200 mg/kg iv로 增量함에 따라 그 作用도 強化되었다.

Table I은 water extract(WE)가 개의 腎臟機能에 미치는 影響을 檢討한 實驗中 一例이다.

**Table I**—The effect of *Atractylodes rhizoma alba* water extract given intravenously on the renal function of dog

Time (min)	Vol (ml/min)	Ccr (ml/min)	C <sub>PAH</sub>	Cosm (ml/min)	C <sub>H<sub>2</sub>O</sub>	U <sub>Na</sub> V (μEq/min)	R <sub>Na</sub> (%)	U <sub>K</sub> V (μEq/min)	R <sub>K</sub> (%)
0~10	1.40	36.6	102.0	1.74	-0.34	245	95.5	39.2	78.6
10~20	1.20	38.9	108.0	1.62	-0.42	207	96.0	36.3	77.9
Atractylodes rhizoma alba water extract, 20mg/kg iv									
20~30	1.95	42.2	108.0	2.65	-0.70	292	95.4	53.7	75.1
30~40	3.20	63.2	107.5	2.83	0.37	384	94.1	59.2	72.5
40~50	3.05	40.6	102.0	3.50	-0.45	380	94.7	53.5	73.6
Atractylodes rhizoma alba water extract, 70mg/kg iv									
50~70	3.75	38.1	98.5	3.40	0.35	435	92.4	63.7	66.6
60~70	3.50	40.0	108.0	3.32	0.18	435	92.7	61.2	69.4
70~80	4.90	41.4	109.0	3.74	1.16	560	90.9	76.0	63.5
Atractylodes rhizoma alba water extract, 200 mg/kg iv									
80~90	4.80	30.2	85.5	3.73	1.07	528	88.3	63.5	58.0
90~100	5.40	41.2	110.0	4.40	1.00	638	89.7	94.5	54.1
100~110	5.90	41.2	109.0	4.20	1.70	614	90.1	91.5	55.6
110~120	6.10	42.3	105.0	4.50	0.60	595	90.7	101.0	52.8

Female dog, 12.0kg, fasted overnight.

10:00; Anesthesia with 30 mg/kg, iv pentobarbital sodium. Trachea intubated.

10:20; Intravenous infusion into a proleg's vein of 0.9% saline with a speed 10 ml/min. Both ureters catheterized and a femoral artery cannulated.

12:20; Prime injection of 600mg creatinine and 72mg PAH, the infusion switched to 0.9% saline containing 0.24% creatinine and 0.033% PAH with a speed of 5ml/min.

13:50; Collection of urine began.

Ccr and C<sub>PAH</sub> are clearances of creatinine and PAH; Vol is rate of urine flow; Cosm and C<sub>H<sub>2</sub>O</sub> are clearances of osmolar substance and free water; U<sub>Na</sub>V and U<sub>K</sub>V are rates of excretion of sodium and potassium; and R<sub>Na</sub> and R<sub>K</sub> are fractions of reabsorbed sodium and potassium which were filtered. (from expt. 86)

對照期の尿量 1.40, 1.20 ml/min에서 20 mg/kg iv로 3.20 ml/min 까지 增加하였으며 連續的으로 投與한 70 mg/kg iv에서는 4.90 ml/min, 200 mg/kg iv에서는 6.10 ml/min로 增加하여 投與量과 尿量과는 比例함을 볼 수 있었다. 이때의 腎臟內的 變化를 觀察하면 血流力學的인 變化 即 糸球體濾過率(GFR=Ccr)과 腎血流量(RPF=C<sub>PAH</sub>)는 何等の 變化가 없었으나 尿中 Na<sup>+</sup>과 K<sup>+</sup>의 排泄 의 尿量과 比例하게 增加하였고 이에 따라 Na<sup>+</sup>과 K<sup>+</sup>의 腎內的 再吸收率이 減少하였음을 알 수 있었다. 따라서 尿量の 增加는 腎細尿管에서 Na<sup>+</sup>과 K<sup>+</sup>의 再吸收의 抑制에 그 原因이 있음을 알 수 있었다.

Table II는 WE의 實驗 6例를 綜合한 것이다. 여기에서 “before”는 對照值에 對한 mean±SE이고 “after”는 藥物投與後 最高反應을 나타낸 2~3 clearance 期를 綜合한 mean±SE이다.

20.0 mg/kg iv에서 尿量の 有意的인 增加와 더불어 尿中の Na<sup>+</sup>와 K<sup>+</sup>의 排泄量의 增加가 意義있는 結果로 나타났다.

이때의 free water clearance(C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>)는 有意性이 增加를 보였으나 osmolar substance clearance

**Table II**—Changes of various parameters of renal function by the intravenous administration of *Atractylodes rhizoma alba* water extract

Dose (mg/kg)	Vol (ml/min)	Ccr (ml/min)	C <sub>PAH</sub>	C <sub>osm</sub> (ml/min)	CH <sub>2</sub> O	U <sub>Na</sub> V (μEq/min)	U <sub>K</sub> V
20 before	1.73 ±0.25	36.58 ±0.87	90.95 ±16.29	2.05 ±0.55	-0.33 ±0.43	252.13 ±73.11	46.50 ±10.67
n=5 after	2.59 ±0.45*	39.38 ±6.75	92.70 ±13.72	2.72 ±0.58	-0.09 ±0.45**	360.23 ±32.21*	62.65 ±7.47***
70 before	1.99 ±0.34	41.88 ±6.72	102.13 ±14.19	2.39 ±0.37	-0.40 ±0.13	281.25 ±54.54	74.98 ±18.14
n=6 after	3.21 ±0.39*	46.25 ±7.56	100.98 ±15.50	3.26 ±0.13*	-0.04 ±0.27	407.75 ±61.57*	105.83 ±27.64**
200 before	1.99 ±0.34	41.88 ±6.72	102.13 ±14.19	2.39 ±0.37	-0.40 ±0.13	281.25 ±54.54	74.98 ±18.14
n=6 after	4.52 ±0.44**	47.25 ±7.82	97.45 ±15.81*	4.34 ±0.41*	-0.19 ±0.54	534.25 ±32.94***	146.19 ±45.5*

Mean values and standard errors are given. Before values represent the average of two 10-min collection periods immediately prior to extract, after values the average of two or three 10-min collection periods during maximal response to the extract. \* Significant at  $P < 0.05$ , \*\* Significant at  $P < 0.02$ , \*\*\*Significant at  $P < 0.01$ . n; No. of experiment. Other abbreviations as shown in Table I.

**Table III**—The effect of *Atractylodes rhizoma alba* methanol extract given intravenously on the renal function of dog

Time (min)	Vol (ml/min)	Ccr (ml/min)	C <sub>PAH</sub>	C <sub>osm</sub> (ml/min)	CH <sub>2</sub> O	U <sub>Na</sub> V (μEq/min)	R <sub>Na</sub> (%)	U <sub>K</sub> V (μEq/min)	R <sub>K</sub> (%)
0~ 10	4.70	38.1	101.7	3.95	0.75	506	91.1	49.3	74.2
10~ 20	4.60	39.6	109.0	4.05	0.55	506	91.5	52.9	73.3
Atractylodes rhizoma alba methanol extract, 10 mg/kg, iv									
20~ 30	4.60	41.2	112.2	4.04	0.56	506	91.8	54.2	73.7
30~ 40	4.50	39.3	116.0	4.55	-0.05	529	90.8	56.2	70.7
40~ 50	4.50	42.0	105.5	4.44	0.06	529	92.2	57.6	73.3
Atractylodes rhizoma alba methanol extract, 30mg/kg, iv									
50~ 60	3.60	44.0	99.0	3.26	0.34	440	93.3	54.0	75.5
60~ 70	3.65	45.6	115.4	3.35	0.30	435	93.6	62.0	72.8
70~ 80	4.90	42.2	111.2	4.50	0.40	504	92.1	61.2	71.0
80~ 90	4.50	42.0	100.4	4.20	0.30	485	92.3	55.4	73.6
Atractylodes rhizoma alba methanol extract, 100 mg/kg, iv									
90~100	2.30	42.0	108.6	2.46	-0.15	242	96.6	28.3	86.5
100~110	2.20	41.0	105.9	2.44	-0.24	220	96.8	49.0	79.7
110~120	3.50	38.8	94.4	2.94	0.56	319	94.5	50.0	73.7
120~130	3.45	38.6	94.2	3.08	0.37	314	96.6	43.2	77.6

Male dog, 11.5kg, fasted overnight.

9:40; Anesthesia with 30 mg/kg pentobarbital sodium, iv. Trachea intubated.

10:10; Intravenous infusion into a proleg's vein of 0.9% saline with a speed 10 ml/min. Both ureters catheterized and a femoral artery cannulated.

11:30; Prime injection of 580mg creatinine and 70mg PAH, the infusion switched to 0.9% saline containing 0.23% creatinine and 0.031% PAH with a speed 5ml/min.

13:00; Collection of urine began.

Abbreviations as shown in Table I (from expt. 99)

Table IV—Changes of various parameters of renal function by the intravenous administration of *Atractylodes rhizoma alba* methanol extract

Dose (mg/kg)	Vol (ml/min)	Ccr (ml/min)	C <sub>PAH</sub>	Cosm (ml/min)	CH <sub>2</sub> O	U <sub>Na</sub> V (μEq/min)	U <sub>K</sub> V
10 before	5.37 ±0.41	48.13 ±7.75	126.40 ±26.21	4.37 ±0.72	1.02 ±0.88	480.00 ±93.00	64.20 ±13.65
n=5 after	5.79 ±0.74	49.77 ±8.85	128.97 ±26.18	4.75 ±0.22	1.07 ±0.64	489.67 ±46.81	85.80 ±14.91
30 before	5.29 ±0.81	44.04 ±7.53	109.78 ±18.35	4.94 ±0.79	1.04 ±0.39	526.16 ±59.20	81.62 ±21.41
n=5 after	4.54 ±0.53*	44.16 ±7.24	103.58 ±18.25	4.35 ±0.63*	0.74 ±0.22	462.72 ±42.50**	79.20 ±19.51
100 before	5.18 ±0.56	41.42 ±4.81	104.57 ±15.51	4.14 ±0.03	1.04 ±0.41	474.75 ±44.80	67.00 ±8.95
n=6 after	3.24 ±0.37**	37.30 ±4.67	107.03 ±14.75	3.17 ±0.27**	0.26 ±0.13*	352.78 ±47.80**	54.25 ±6.63

Abbreviations as shown in Table II.

(Cosm)은 약간 증가하였으나 意義있는 것은 아니었다. 增量投與한 70, 200 mg/kg iv에서의 尿量도 그 增加率이 增大되었으며 特히 200 mg/kg iv에서의 尿量은 對照值 1.99±0.34 ml/min에서 4.52±0.44 ml/min으로 約 2倍以上 境加하였고 이때의 Na<sup>+</sup>과 K<sup>+</sup>의 排泄量도 이에 比例하였음을 볼 수 있었다. 또한 70, 200 mg/kg iv에서의 Cosm의 增加現象이 有意성을 나타냈다.

**Methanol extract의 影響:** Methanol extract(ME) 10 mg/kg iv에서는 腎臟機能에 何等의 影響이 없었으나 30 mg/kg iv에서는 WE 때와는 反對로 尿量 減少現象을 招來하였으며 100 mg/kg iv로 增量함에 따라 그 減尿反應도 境大되었다.

Table III은 ME의 實驗中 一例이다. Table III에서 보는 바와 같이 ME 10 mg/kg iv에서는 全然 影響이 없었으나 30.0 mg/kg iv에서는 對照值의 尿量 4.50 ml/min에서 3.60 ml/min로 減少되었고 30分後에 다시 原狀態로 回腹되어 4.5 ml/min을 維持하였을때 投與한 100 mg/kg iv에서는 2.30, 2.20 ml/min로 減少 하였으며 一時間 經過하여도 對照值와 같은 原狀態로는 回復되지 않았음을 觀察하였다.

이때의 腎內的 變化는 Na<sup>+</sup> 再吸收率의 增加와 이에 따른 顯著한 Na<sup>+</sup>尿中 排泄量의 減少現象을 招來하였다. 即 Na<sup>+</sup>의 再吸收率과 尿中排泄量은 對照值에서 各各 91.0%, 506 μEq/min이었던 것이 本實驗에서 最大量인 100 mg/kg iv後에는 96.6~96.8%와 242~220 μEq/min로 나타났다. 다시 말하면 再吸收率이 約 5%程度 增大되었음을 觀察할 수 있었다. 그러나 特異하게 K<sup>+</sup>는 100 mg/kg iv直後에서만 排泄量의 減少와 再吸收率의 增大 現象을 나타냈으나 全般적으로 커다란 變化는 觀察할 수 없었다.

Table IV는 ME의 實驗을 綜合한 것이다. 여기에서 10 mg/kg iv로 한 實驗 5例를 綜合한 結果는 全然 意義가 없었으나 30 mg/kg iv로 한 實驗 5例를 綜合 檢討한 結果, 意義있게 Na<sup>+</sup> 排泄量이 減少하였으며 100 mg/kg iv의 6例를 綜合한 境遇에는 高度의 有意性인 減尿現象과 아울러 Na<sup>+</sup>의 排泄量의 減少와 비슷하게 CH<sub>2</sub>O 및 Cosm가 減少하였다. 그러나 이때의 K<sup>+</sup> 排泄量은 若干 減少하였으나 意義있는 結果로는 나타나지 않았다. 또한 GFR나 RPF에도 何等의 影響을 미치지 못하였다.

一側 腎動脈에의 投與實驗—白朮의 water 및 methanol extract가 腎臟機能에 影響을 미치나

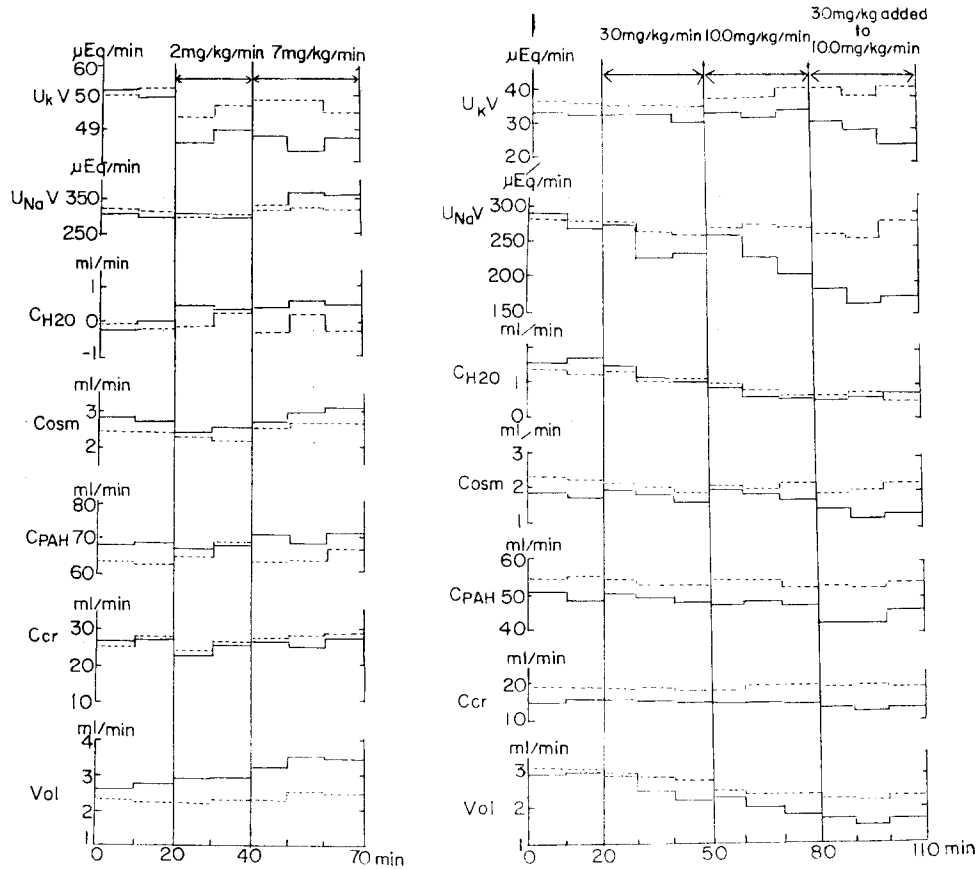


Fig. 1—The effect of infusion of normal saline which contained *Aractyloides rhizoma alba* extract into the left renal artery on various parameters of renal function in dog. Left; effect of water extract (from expt. 88). Right; effect of methanol extract (from expt. 101). Solid lines represent the infused kidney, broken lines the control kidney. Other abbreviations as shown Table I.

이것이 腎內에 直接的인 作用인지 或은 內因性物質을 통한 二次的인 作用인가를 檢討하기 爲하여 개의 左側 腎動脈內에 直接投與하여 보았다.

Fig. 1은 WE와 ME를 一側 腎動脈에 投與한 實驗中 代表的인 것 一例씩을 圖示한 것이다. Fig. 1에서 實線은 藥物의 注入腎(experimental kidney)의 點線은 對照腎(control kidney)의 腎臟機能의 變化를 나타낸 것이고 最上部의 數値는 單位時間(min)에 投與한 extract의 量을 나타낸 것이다.

**Water extract의 影響:** WE 一定量을 0.9% saline에 溶解시켜 2mg/kg/min으로 注入하였을 때 注入腎에 限하여 尿量이 약간 增加하였을 뿐이고 7mg/kg/min로 增量注入하였을 때 도 注入腎에 限하여 뚜렷한 尿量 增加와 이에 比例하여  $Na^+$ 의 尿中 排泄量 및  $C_{cosm}$ 과  $C_{H_2O}$ 가 增加하였다. 이로써 WE의 利尿作用은 腎內에서의 直接作用임을 알 수 있었다(Fig. 1-left).

**Methanol extract의 影響:** 全體의으로 보아 注入腎에 限하여 腎臟機能의 變化가 나타났으며 그 樣相은 靜脈內에 投與하였을 때와 恰似하였다. 即 3.0mg/kg/min에서 注入腎은 尿量의 減少와 함께 尿中  $Na^+$ 排泄量이 減少하였을 뿐 腎臟內의 다른 뚜렷한 變化가 없었다. 增量하여

10.0 mg/kg/min 로 注入하였을 때도 注入腎의 尿量 減少가 뚜렷하였을 뿐 아니라 이에 比例하여  $\text{Na}^+$  排泄量의 減少도 增大되었다. 10.0 mg/kg/min 로 注入하는 동안 30.0 mg/kg 를 onset 로 附加 投與한 結果, 注入腎의  $\text{Na}^+$  排泄量의 減少의 增大와  $\text{K}^+$  排泄量의 減少現象이 나타났으며  $\text{Cosm}$  과  $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$  도 減少하였으나  $\text{Ccr}$  는 어느 境遇에서도 아무런 影響이 없었다. 따라서 ME 의 減尿現象도 腎內의 直接的인 作用임을 알 수 있었다(Fig. 1-right).

## 考 察

本研究의 結果 白朮의 water 및 methanol extract 를 개의 靜脈內에 投與하였을 때 water extract(WE)는 利尿의으로 作用하였으나 methanol extract(ME)는 抗利尿的으로 作用하였다.

WE 가 利尿的으로 作用할 때  $\text{Na}^+$  과  $\text{K}^+$  尿中 排泄量의 增大와 더불어  $\text{Na}^+$  과  $\text{K}^+$  의 再吸收率이 減少되었으나 腎血流力學的인 變化에는 아무런 影響이 없었다.

ME 의 抗利尿時에도 腎血流力學的인 變化에는 影響이 없으며  $\text{Na}^+$  排泄量의 顯著한 減少와 再吸收率의 增加現象을 나타냈다.

또한 一側 腎動脈에 投與하였을 때에는 WE 나 ME 다 같이 注入腎에 限하여 尿量의 變化,  $\text{Na}^+$  의 排泄量등이 靜脈內 投與時와 同一한 結果를 나타냈다.

結果的으로 WE 는 尿量의 增加現象을, ME 는 尿量의 減少現象을 나타냈는데 먼저 利尿作用을 나타내는 機轉은 腎臟의 血流學的인 變化 即 糸毬體濾過率(GFR)과 腎血流(RPF)의 增加와 腎細尿管에서의  $\text{Na}^+$  의 再吸收抑制等을 들 수 있다.

GFR 가 增加하는 境遇는 腎細尿管에 電解質(主로  $\text{Na}^+$ )의 負荷가 加하여지므로 腎細尿管의 再吸收率이 一定하다 하여도 尿中에 排泄되는  $\text{Na}^+$  量은 增加하게 되고 이에 따라 尿량이 增加하게 된다. 이와같은 예는 acetylcholine 을 腎動脈에 直接 投與하거나<sup>9-11)</sup> 개에서의 oxytocin 의 作用<sup>12,13)</sup> 및 goat 의 第三腦室內에 hypertonic saline 을 infusion 했을 때의 경우<sup>14)</sup>를 들 수 있다.

腎細尿管에서의 電解質 再吸收 抑制에 依하는 境遇는 常用되고 있는 大部分의 利尿劑를 들 수 있다<sup>15)</sup>. 따라서 本研究에서의 WE 의 利尿作用 機轉은  $\text{Na}^+$  및  $\text{K}^+$  의 再吸收抑制에 依한 것으로 斷定할 수 있다. 그 理由로는 WE 를 靜脈內 投與하였을 때 GFR 나 RPF 의 變化없이 다만  $\text{Na}^+$  과  $\text{K}^+$  의 排泄量만 增加하였기 때문이다. 다시 말하면 糸毬體에서 濾過된  $\text{Na}^+$  이나  $\text{K}^+$  量의 增加가 없는데도 不拘하고 尿中에 排泄되는  $\text{Na}^+$  量이 增加하였으며 나아가 腎細尿管內에서의  $\text{Na}^+$  이나  $\text{K}^+$  의 再吸收率이 減少하였다. 따라서 WE 에 依한  $\text{Na}^+$  과  $\text{K}^+$  의 排泄量의 增加에 따른 利尿作用은 腎細尿管에서의  $\text{Na}^+$  과  $\text{K}^+$  의 再吸收抑制에 依함을 알 수 있다.

이때의 腎細尿管에 있어서의 作用點에 關하여서는 近位細尿管이라고 推定할 수 있다.

大體로 遠位細尿管에서  $\text{Na}^+$  再吸收를 抑制하게 되면  $\text{Na}^+$  의 排泄量은 增加하나  $\text{K}^+$  의 排泄量의 增加가 同伴하지 않거나 오히려 減少한다. 또한 遠位細尿管에서  $\text{Na}^+$  의 再吸收抑制은  $\text{Cosm}$  (osmolar clearance)의 增加와 더불어  $\text{CH}_2\text{O}$ (free water clearance)의 減少가 일어난다<sup>16)</sup>. 또한 Henle's loop 의 上行脚에서의  $\text{Na}^+$  再吸收抑制은 ethacrynic acid 나 furosemide<sup>17,18)</sup>에서와 같이 遠位部에 供給되는  $\text{Na}^+$  量이 增加하여 尿量과 함께  $\text{Na}^+$  排泄量 및  $\text{Cosm}$  가 增加하게 된다. 또한 Henle's loop 의 上行脚에서의  $\text{Na}^+$  再吸收는 水分을 同伴하지 않기 때문에 free water 가 될 생기기 되므로  $\text{CH}_2\text{O}$ 는 오히려 減少하게 된다<sup>16)</sup>. 마지막으로 近位細尿管에서는 水分이  $\text{Na}^+$

再吸收에 따라 等張的으로 再吸收되기 때문에  $\text{Na}^+$  再吸收가 抑制된다면 多量の 等張液이 下位 nephron에 供給하게 될 것이고 特히 遠位部에 對한  $\text{Na}^+$  負荷가 많아지면 遠位部에 있다고 생각하는  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  交換 pump<sup>19)</sup>의 促進으로 因하여 尿中  $\text{Na}^+$  排泄量의 增加와 아울러 本實驗에서 볼 수 있는 바와 같이 Cosm와  $\text{CH}_2\text{O}$ 가 增加된다. 따라서 WE의 作用點은 近位部라고 할 수 있다.

나아가 WE를 一側 腎動脈에 投與할 때 注入腎에 限하여서만 反應이 나타나기 때문에 WE의 近位部에 對한 作用은 endogenous humoral substance를 통한 二次的인 作用이 아니라 腎內의 細尿管에 對한 直接的이라고 볼 수 있다.

다음 抗利尿作用의 機轉은 利尿作用과는 反對로 大別하여 GFR 및 RPF의 減少와 腎細尿管에서의 water나 電解質의 再吸收促進等을 들 수 있다.

前者의 境遇, 即 GFR와 RPF의 減少에 依한 抗利尿作用은 acetylcholine<sup>20)</sup>, isoproterenol<sup>21)</sup> serotonin<sup>22)</sup> 등을 들 수 있다 後者の 경우中  $\text{Na}^+$  再吸收促進에 依한 境遇는 aldosterone<sup>19)</sup>이나 acetylsalicylic acid<sup>23)</sup> 등을 들 수 있고 遠位部에서 主로 water의 再吸收促進함으로써 抗利尿作用을 나타내므로 尿崩症(diabetes insipidus)에 使用되는 vasopressin<sup>24)</sup>과 이 vasopressin의 作用을 強化시켜 抗利尿作用을 나타내는 chlorpropamide<sup>25)</sup>와 vasopressin의 유리를 促進시키는 蒼朮의 alcohol extract<sup>26)</sup>를 들 수 있다.

위와 列擧한 경우中 ME의 抗利尿作用은 GFR가 RPF가 減少되지 않았으므로 腎細尿管에 對한 作用이라고 볼 수 있고 그中에서도 vasopressin과의 關聯보다는 aldosterone과 關聯시키는 것이 더욱 妥當하다고 본다.

Vasopressin은 遠位部에서 作用은 하되 主로 water reabsorption의 促進을 이르기기 때문에  $\text{CH}_2\text{O}$ 의 顯著한 減少만 있을 뿐 Cosm는 影響이 없거나 增加의 傾向을 나타낸다. 그러나 本實驗에서는 그렇지 못하였다. 따라서 vasopressin과는 結付시킬 수가 없다.

Aldosterone은 遠位細尿管의 內腔面에 存在하는  $\text{Na}^+$ 과  $\text{K}^+$  또는  $\text{H}^+$ 의 交換 pump作用을 促進시키며<sup>19)</sup>  $\text{K}^+$ 의 分泌는 受動的이라는 事實이 micropuncture實驗으로 알려졌을 뿐 아니라<sup>27, 28)</sup> 遠位部에서  $\text{Na}^+$  再吸收와  $\text{K}^+$  分泌가 1:1이 아니고 거이 20:1이라는 것도 알려져 있다<sup>29)</sup>. 또한 Hierholzer等<sup>30, 31)</sup>은 micropuncture實驗으로써 aldosterone이 遠位뿐만이 아니라 近位部에서도 作用하여  $\text{Na}^+$  再吸收를 促進시킨다는 點을 證明하였다.

本研究에서 ME에 依한 尿中  $\text{Na}^+$  排泄量의 相當한 減少와  $\text{K}^+$  排泄量의 若干의 減少에 따른  $\text{K}^+/\text{Na}^+$ 의 增加等(Table IV)은 앞에서 言及한 事實과 比較할 때 aldosterone作用과 大端히 類似하다. Table IV에서 ME 100 mg/kg iv 경우 尿量의 減少와 더불어 Cosm와  $\text{CH}_2\text{O}$ 가 減少한 點을 가지고 ME의 作用點을 考察한다면 近位部라고 할 수 있고 aldosterone이 近位部에서도 作用한다는 點을 生覺한다면 쉽게 理解할 수 있다. 即 ME가 aldosterone처럼 近位部에서  $\text{Na}^+$  再吸收을 促進한다. 따라서 더 적은 量의  $\text{Na}^+$ 가 遠位部에 供給되는데 여기서 亦是  $\text{Na}^+$ 의 再吸收가 ME에 依하여 促進되고 內腔內의 甚한 負電位差 때문에  $\text{K}^+$ 가 分泌되는 結果로  $\text{K}^+$ 의 排泄量에 顯著한 減少가 나타나지 않는 것이라고 說明할 수 있다.

그렇다면 ME속에 aldosterone樣 物質이 包含되어 있는지 또는 ME가 adrenal cortex를 直接 stimulation하여 aldosterone 產出이나 遊離를 促進하는 것인지 혹은 pituitary adrenal axis를 通하여 stimulate하는 것인지를 把握하기 爲한 實驗, 即 一側 腎動脈에 ME를 投與한 結果 注入腎에 限하여 反應이 顯著하게 나타냈다. 따라서 ME內에는 aldosterone이나 或은 aldosterone樣 作用을 하는 物質이 包含되어 腎細尿管에 直接 作用하는 것으로 推定되었다. 이것은



ADH(antidiuretic hormone)을 통하여 抗利尿作用을 나타내는 蒼朮의 alcohol extract 作用<sup>26)</sup>과 다른 點이기도 하다.

### 結 論

白朮의 water 및 methanol extract 로써 개의 腎臟機能에 미치는 影響을 觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 靜脈投與時 water extract(WE)는 利尿的으로, methanol extract(ME)는 抗利尿的으로 作用하였다.

2. WE에 依한 利尿時는  $\text{Na}^+$  및  $\text{K}^+$ 의 排泄量과  $\text{Cosm}$  과  $\text{CH}_2\text{O}$ 가 增加하였으나 腎血流와 糸毬體濾過率에는 有意性인 變化가 없었다.

3. ME에 依한 抗利尿時에는 尿量의 減少와 同時에  $\text{Na}^+$  排泄量과  $\text{Cosm}$  및  $\text{CH}_2\text{O}$  다같이 減少하였다. 이때의  $\text{K}^+$ 의 排泄量과 腎血流力學的인 變動에는 何等의 影響이 없었다.

4. 一側 腎動脈에 投與時엔 WE, ME 다같이 注入腎에 限하여 靜脈投與時와 同一한 結果를 나타냈다.

以上の 結果로 보아 白朮의 WE의 利尿作用이나 ME의 抗利尿作用은 腎細尿管에 對한 直接的인 作用으로 思料된다.

### 文 獻

1. 赤松金芳, 新訂和漢藥, 醫齒藥出版, 東京, 1974, p-13.
2. 李善宙, 李容柱, 生藥學, 東明社, 서울, 1961, p-102.
3. 申佶求, 申氏本草學各論, 高文社, 서울, 1973, p-305.
4. 高錫太, 藥學會誌, 16, 65 (1975).
5. 鶴見介登, 瀧 公一, 市岡 弘, 江崎俊治, 酒井三郎, 澤崎茂, 崎阜醫科大學紀要, 11, 129 (1963).
6. *Ibid.*, 11, 138 (1963).
7. R.A. Phillips; In peter and Van slyke, *Quantitative clinical chemistry*, Vol. 2, methods, Williams and Wilkins, Baltimore, 1943.
8. H.W. Smith. N. Fickelstein, L. Aliminosa, B. Crawford and M. Graber, *J. Clin. Invest.*, 24, 288 (1945).
9. R.L. Williams, J.E. Pearson, Jr and M.K. Carter, *Fed. proc.*, 23, 329 (1964).
10. M.L. Parmelee and M.K. Garter, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 174, 108 (1968).
11. M.D. Macfarlane, *Am. J. Physiol.*, 218, 851 (1970).
12. O. Heidenreich, Y. Kook, V. Link and H. menzel, *Arch. Exp. Path. Pharmac.*, 239, 328 (1960).
13. *Ibid.*, 239, 336 (1960).
14. B. Anderson, M.F. Dallman and K. Olsson, *Acta. Physiol. Scand.*, 75, 496 (1969).
15. L.S. Goodman and A. Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 5th Ed., MacMillan Publishing Co., New York, 1975, p-826.
16. W.Suki, F.C. Rector, Jr and D.W. Seldin, *J. Clin. Invest.*, 44, 1458 (1965).
17. D.W. Seldin, G. Eknoyan, W. Suki and F.C. Rector, Jr, *The Physiology of Modern Diuretics*, Proc, 3rd. int. Congr. Nephrol., Washington, 1966, Vol. I, p-240. (Karger, Basel/New York.

- 1967).
18. H. Wirz, B. Hargitay and B. Kuhn, *Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta.*, **9**, 196 (1961).
  19. R.F. Pitts, *The Physiological Basis of Diuretic Therapy*, Charles, C. Thomas, Springfield, 1959, p-82.
  20. H.W. Smith, *The Kidney*, Oxford Univ. Press, New York, 1951, p-459.
  21. P. Lees and M.F. Lockett, *Brit. J. Pharmacol.*, **20**, 135 (1963).
  22. V. Erspamer, *Pharmacol. Rev.*, **6**, 425 (1954).
  23. A.G. Ramsay and H.C. Elliott, *Am. J. Physiol.*, **213**, 323 (1967).
  24. L.S. Goodman A. Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 5th Ed., MacMillan Publishing Co., New York, 1975, p-848.
  25. S.M. Zweig, Bs Ettinger and L.E. Earley, *Am. J. Physiol.*, **211**, 911 (1971).
  26. 高錫太, 金聖五, 藥劑學會誌, **3**, 23 (1973).
  27. G. Malnic, R.M. Klose and G. Giebisch, *Am. J. Physiol.*, **211**, 529 (1966).
  28. *Ibid.*, *Am. J. Physiol.*, **211**, 548 (1966).
  29. R.W. Berliner, *Jap. J. Nephrol.*, **7**, 1 (1965).
  30. K. Hierholzer, M. Wiederhalt, H. Holzgreve, G. Giebisch, R.M. Klose and E.E. Windhager, *Arch. ges. Physiol.*, **285**, 193 (1965).
  31. K. Hierholzer, M. Wiederhalt and H. Stolte, *Arch. ges. Physiol.*, **291**, 43 (1966).