

Debrisoquine이 개의 腎臟機能에 미치는 影響

林 東 潤

朝鮮大學校 醫科大學 藥理學教室

(Received January 23, 1981)

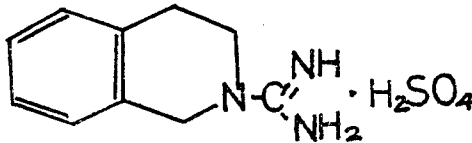
Dong Yoon Lim

Department of Pharmacology, Medical School, Chosun University, Kwang Ju 500, Korea

Influence of Debrisoquine on Renal Function of Dogs

Abstract—This study was attempted to investigate the action of debrisoquine, a sympathetic blocking agent presently employed in treating hypertension, on renal function and to elucidate the mechanism of its action. Debrisoquine, given intravenously, elicited increased urine flow, osmolar and free water clearances, along with marked increases in excretion of both sodium and potassium. Glomerular filtration rate also increased, but renal plasma flow tended to decrease, so that the filtration fraction tended to increase. Rates of reabsorption of sodium and potassium in renal tubules were also significantly diminished. The diuresis induced by debrisoquine was completely blocked by treatment with phentolamine and reserpine, and also markedly inhibited by acute renal denervation. Debrisoquine, when injected directly into a renal artery, produced antidiuretic effect and a reduction in urinary excretion of sodium and potassium, along with diminished renal plasma flow and increased filtration fraction. The above observations indicate that debrisoquine, when given intravenously, induces diuresis in the dog as a result of both diminished tubular reabsorption of electrolytes and of renal hemodynamic changes, which seem to be related to its inhibitory action of catecholamine-release from the sympathetic nerve endings.

Debrisoquine (3, 4-dihydro-2(1H)-isoquinoline carboxamide sulfate)은 tetrahydroquinoline 誘導體이며 1961년에 처음으로 合成된 adrenaline 效能뉴론 遮斷劑로 紹介된 藥物로서, 그의 藥理作用으로는 交感神經의 neuro-effector site에 있는 神經末端的 catecholamine 저장소로부터 norepinephrine의 遊離를 防止함으로써 降壓作用을 나타내는 것으로 알려져 있다¹⁾.



Chemical structure of debrisoquine sulfate

Debrisoquine은 化學的 構造上으로는 guanethidine이나 bethanidine과 相異하나, 藥理作用에 對해서는 guanethidine이나 bethanidine과 類似하며, 比較的 副作用이 적은 抗高血壓劑로 使用되고 있다^{2~4)}. 한편, guanethidine⁵⁾이나 bethanidine⁶⁾의 腎臟에 대한 作用은 追究된바 있으나, debrisoquine의 腎臟에 대한 作用은 아직 알려진바 없으며, 腎臟機能은 交感神經系의 密接한 影響下에 있기 때문에 debrisoquine이 腎臟機能에 對하여 큰 影響을 미칠 수 있을 것으로 推測된다. 따라서 개에 있어서 그 腎臟機能을 全般으로 檢討하고 나아가 그 機轉을 究明코져 하였다.

實 驗 方 法

動物實驗方法——實驗動物로는 體重 11~14kg의 雌雄雜犬을 使用하였으며 實驗前夜부터 絶食시켰으나 물은 自由로히 取하도록 하였다.

1) 靜脈內 投與方法: 麻醉는 petobarbital sodium을 30mg/kg. *i. v.*로 施行하였으며 必要에 따라 追加注入하였다. 麻醉된 개는 背位로 固定하고 endotracheal tube를 挿入 呼吸을 容易하게 하였으며, 靜脈內 注液의 注入은 上肢靜脈을 通하여 行하였고, 集尿는 雌犬인 境遇에는 膀胱內에 Foley's catheter를 넣어서 하였고, 雄犬인 境遇에는 正中 切開하여 兩側 輸尿管에 挿入 固定한 polyethylene管을 通하였다.

2) 腎神經의 除去方法: 腎神經除去는 Bello-Reuss等⁷⁾의 方法에 準하였다. 卽 雄犬에서의 實驗에서와 같이 正中線을 따라 切開하고 兩側輸尿管에 polyethylene管을 挿入 固定하여 따로 따로 集尿토록한 後 개를 側臥位로 바꿔서 flank incision을 加하여 조심스럽게 腎動脈을 分離露出시켜 腎動脈의 周圍組織과 눈에 보이는 神經을 모두 斷切하고 alcohol에 溶解시킨 10% phenol 溶液을 脫脂面에 적셔 腎動脈을 20분동안 被覆한 後 다시 0.9% saline으로 적신 脫脂綿으로 交換하였다. 이 神經除去 實驗에서는 動物 5마리中 1마리의 比率로 腎動脈의 痙縮現象이 나타나 尿量이 甚히 減少하여 實驗을 施行하지 못하는 境遇가 있었다.

3) 一側 腎動脈 投與方法: 一側 腎動脈內에 藥物을 投與하는 實驗에는 腎側經除去 實驗에서 처럼 左側腎動脈을 노출시킨 後, 鈎狀으로 꾸부린 23 gauge 注射針을 가는 polyethylene管에 連結하여 腎動脈을 穿刺하여 Harvard infusion pump로 0.9% saline을 18ml/hr의 速度로 注入하여 注射針이 막히지 않도록 하였다. 藥物投與는 藥物의 一定量을 0.5ml saline에 溶解시켜 이 穿刺한 注射針을 通하여 投與하였다.

4) Phentolamine 및 reserpine의 投與方法: phentolamine은 2mg/kg을 실험전 約 20~30分前에 靜脈內로, reserpine은 0.5mg/kg을 실험전 約 15時間前에 皮下注射로 投與하였다.

Clearance 物質의 投與 및 分析方法——物質은 願하는 血中濃度에 一時에 到達하도록 初回注射量을 投與한 뒤에 곧이어 尿中에 排泄되는 量만큼 供給되도록 注液에 添加 注入하여 血中濃度가 一定하게 維持되도록 하였고, 每 clearance期の 中間에 股動脈에 넣어둔 cannula를 通하여 採血, 곧바로 遠沈, 血漿을 分離하여 尿와 함께 分析에 使用하였다.

血漿 및 尿中の creatinine은 Phillips⁸⁾ 方法, *p*-aminohippuric acid는 Smith⁹⁾ 등의 方法에 準하였고, Na⁺ 및 K⁺은 flame photometry로, osmolality는 Advanced osmometer를 이용하거나 cryoscopy로 測定하였다.

Phillips 方法⁸⁾에 따른 creatinine 分析은 먼저 血漿을 5% sodium tungstate 및 N/3 H₂SO₄ 溶液을 加한 다음 振盪, 遠沈하여 除蛋白한 後, 尿와 함께 alkali性 picrate로 發色하여 波長 525nm에서 測定하였으며, Smith等⁹⁾의 方法에 따른 PAH의 分析은 血漿을 cadmium sulfate 및 NaOH 溶液으로 除蛋白한 後 尿와 함께 HCl 및 NaNO₂로 diazo 化後 過剩의 NaNO₂를 ammonium sulfamate로 파괴하고, N-(Naphthyl-(1) ethylenediammonium dichloride로 發色하여 波長 540nm에서 測定하였다. 이 分析에서 試料의 採取는 duplicate series로 施行하였고, 標準曲線을 每測定時마다 求하였다.

血壓測定 方法——血壓의 測定은 一側의 股動脈壓을 水銀 manometer를 通하여 그 變化를 kymography上에 描記하였다.

使用 藥物—debrisoquine sulfate (Roche), *p*-aminohippuric acid (PAH) (Sigma), creatinine anhydrous (Sigma), reserpine injection (亞洲藥品), phentolamine mesylate (Ciba), 等이며, reserpine을 除外한 他藥物은 0.9% NaCl 溶液에 溶解시켜 使用하였다.

實驗 結果

靜脈內 Debrisoquine의 腎臟作用—먼저 生理的 食鹽水를 一定한 速度(10ml/min)로 注入하여 尿量이 一定하게 流出할때 debrisoquine을 靜脈內 投與한 結果, 利尿作用이 나타났다.

Table I은 이와같은 實驗中 作用이 뚜렷한 debrisoquine 0.3mg/kg을 投與한 代表的인 例를 보여준 것이다.

이 實驗에서 10分間隔으로 2期의 對照期後에 投與한 debrisoquine에 依하여 尿量を 비롯하여 絲毬體濾過率 (C_{Cr}), 尿中の Na^+ 및 K^+ 의 排泄量이 增加하였고, 나아가 滲透質清除率 (C_{Osm}) 및 遊離水分率 (C_{H_2O})도 增加하였을 뿐만 아니라 濾過分率 (FF)도 增大되었다.

卽, 尿量은 1.60 및 1.7ml/min의 對照值에 比하여 debrisoquine 0.3mg/kg *i. v.* 한 後 3.6, 4.80 및 4.60ml/min에서 增加하였으며, 이때의 絲毬體濾過率의 尺度인 C_{cr} 는 45.1 및 47.2ml/min에서 53.2, 55.5 및 57.5ml/min으로, 尿中の Na^+ 의 排泄量은 178.2, 169.5 μ Eq/min에서 315.0 및 390.0, 374.0 μ Eq/min으로, K^+ 은 30.6 및 34.7 μ Eq/min에서 54.4, 55.7 및 53.4 μ Eq/min로 增大하였으며, 이에 反하여 腎細尿管에서의 Na^+ 및 K^+ 의 再吸收率 (R_{Na} , R_K)는 各各 99.7%에서 95.1%로, 83.7%에서 77.3%로 같이 減少하였다.

그러나 腎血流量 (C_{PAH})은 別다른 變化를 觀察할 수 없었다. 따라서 filtration fraction(FF)

Table I—Protocol of an experiment showing the effect of debrisoquine (0.3mg/kg, *i. v.*) on the renal function of a dog.

Female mongrel dog, 15.0kg, fasted overnight.										
9:50 Anesthesia with pentobarbital sodium, 30mg/kg, <i>i. v.</i> and endotracheal intubation.										
10:00 Infusion of 0.9% saline into the right cephalic vein with 10ml/min. Both ureters catheterized and a femoral artery cannulated for blood sampling.										
12:00 Prime injection of 750mg creatinine and 90mg PAH, the infusion switched to a solution containing 3.0g creatinine, 410mg PHA and 9.0g NaCl in a liter with 5ml/min.										
13:00 Collection of urine was begun.										
Time (min)	Vol	C_{Cr} (ml/min)	C_{PAH}	FF (%)	C_{Osm} (ml/min)	C_{H_2O}	E_{Na} (μ Eq/min)	R_{Na} (%)	E_K	R_K (%)
0-10	1.60	45.1	108.6	41.5	2.20	-0.60	178.4	97.3	30.6	84.9
10-20	1.70	47.2	106.7	44.2	2.29	-0.59	169.5	97.7	34.7	83.7
debrisoquine 0.3mg/kg, <i>i. v.</i>										
30-40	3.60	53.2	110.7	48.2	3.00	0.00	315.0	95.1	54.4	77.3
40-50	4.80	55.5	119.5	46.5	4.34	0.46	390.0	95.2	55.7	77.7
50-60	4.60	57.5	116.4	49.6	4.22	0.38	374.0	95.5	54.4	79.4
60-70	4.40	55.6	112.5	49.5	4.00	0.40	343.0	95.7	54.1	78.4

Vol=urine flow rate; C_{Cr} , C_{PAH} , C_{Osm} and C_{H_2O} are clearances of creatinine, *p*-aminohippuric acid, osmolar substances and free water, respectively. E_{Na} and E_K ; amounts of sodium and potassium excreted in urine. R_{Na} and R_K ; fraction of filtered sodium and potassium reabsorbed in the tubule. FF=filtration fraction.

도 增大되었음을 觀察할 수 있었다. 이와같은 作用은 藥物投與後 두번째期에 最高值에 到達하였으며, 곧이어 回復의 傾向을 보였다.

Table II는 여러 量의 debrisoquine을 投與한 5~7例의 實驗結果를 綜合하여, 統計處理한 것이다. 여기에서는 藥物效果가 最大에 達한 藥物投與後 第二 및 第三期의 成績을 平均한것을 對照期의 平均値와 比較하여 그 差를 增減으로 表示하여 綜合評價한 것이다. 尿量은 debrisoquine 0.1mg/kg에서는 平均 0.82ml/min, 0.3mg/kg에서는 1.8ml/min, 1.0mg/kg에서는 2.15ml/min의 有意性있는 增加를 나타내어, 投與量의 增加에 따라 效果가 增大되었으나, 腎血流量(C_{PAH})은 약간 減少의 傾向을 보였다.

反應이 뚜렷이 나타난 0.3mg/kg *i. v.* 에서 檢討하면 C_{PAH} 를 除外한 모든 腎機能變化의 諸元이 尿量의 增加와 더불어 意義있게 增大되었음을 確認할 수 있었고, 이에 反하여 腎細尿管에서의 Na^+ 및 K^+ 의 再吸收率의 有意性인 減少를 나타내었다.

1) Phentolamine의 影響: debrisoquine의 靜脈內 投與時에 나타나는 利尿作用이 腎臟에 對한 直接的인 作用에 依한것이지, 交感神經의 遮斷에 依하여 이루어진 結果인가를 檢討하기 위하여 交感神經의 α -受容體 遮斷劑인 phentolamine²²⁾을 投與한 後 debrisoquine의 作用을 觀察하였다.

Phentolamine 2mg/kg. *i. v.* 投與 20~30分後 尿의 流出量이 一定하여 졌을때 對照期로서 2~3期 集尿後 debrisoquine의 腎臟作用이 뚜렷한 量인 0.3mg/kg을 投與하여 腎臟機能의 變化를 觀察하였다.

Table II - The changes of renal function by intravenous administration of debrisoquine in the dog.

Dose (tried animals)	Vol (ml/min)	C_{Cr}	C_{PAH}	FF (%)	C_{O_2m}	C_{H_2O}	E_{Na} (%)	R_{Na} (μ Eq/min)	E_K	R_K (%)
0.1mg/kg (5)	+0.82 \pm 0.14 <0.01	+3.00 \pm 0.49 <0.01	+1.20 \pm 1.04 ns	+1.69 \pm 1.04 <0.001	+0.74 \pm 0.67 <0.05	+0.90 \pm 0.13 ns	+106.73 \pm 32.80 <0.02	-1.27 0.30 <0.01	+5.90 \pm 0.92 <0.01	-2.10 \pm 2.48 <0.01
0.3mg/kg (7)	+1.87 \pm 0.37 <0.01	+4.03 \pm 1.88 <0.05	-3.93 \pm 5.13 ns	+4.92 \pm 1.50 <0.02	+1.30 \pm 0.28 <0.01	+0.49 \pm 0.29 <0.05	+145.0 \pm 51.76 <0.05	-1.6 0.62 <0.05	+8.38 \pm 3.21 <0.05	-1.93 \pm 0.73 <0.05
1.0mg/kg (5)	+2.15 \pm 0.17 <0.01	+2.64 \pm 1.17 <0.05	-11.5 \pm 7.15 ns	+6.24 \pm 2.13 <0.05	+0.62 \pm 0.67 ns	+1.59 \pm 0.55 <0.05	+55.0 \pm 19.1 <0.05	-1.41 0.50 <0.05	3.84 \pm 0.95 <0.02	-1.40 \pm 0.71 ns

Mean values and their S.E. of differences between control values and values after debrisoquine administration are given. Other legends as shown in Table I.

Table III中的 phentolamine項은 debrisoquine의 腎臟作用에 對한 phentolamine의 影響을 觀察한 5例의 實驗을 綜合하여 統計處理한 것이다. 여기에서 "B"는 debrisoquine을 投與하기 전의 對照値이고 "A"는 debrisoquine의 投與後의 反應値를 나타낸 것이다. 여기에서 볼 수 있듯이 phentolamine 後에는 debrisoquine은 尿量을 비롯하여 GFR에 전혀 影響을 미치지 못하였다. 이는 debrisoquine의 利尿作用이 phentolamine에 依하여 完全히 封鎖되었음을 보여준 것이다.

2) Reserpine의 影響: 以上과 같이 debrisoquine의 利尿作用이 phentolamine에 의하여 抑制되었으므로 debrisoquine의 利尿作用이 交感神經과 密接한 關聯性이 있음을 알 수 있었다. 따라

서 더 나아가 그 作用點을 明確히 하기 위하여 交感神經末端의 저장소로부터 catecholamine을 酒渴시켜 交感神經 遮斷作用을 일으키는 reserpine^{23~24)}의 影響을 檢討하였다.

이 實驗은 reserpine을 實驗 約 15時間前에 0.5mg. *s. c.*로 投與한 後 debrisoquine의 作用을 觀察하였다. 이때의 麻酔는 pentobarbital sodium 20m/kg. *i. v.*로 施行하였으나, 必要에 따라 追加하였다.

이 實驗도 debrisoquine의 作用이 뚜렷한 量인 0.3mg/kg에 對하여서만 施行하였다.

Table III의 reserpine項의 結果는 reserpine 影響을 觀察한 6例를 綜合統計處理한 것이다. 이 表에서 보는바와 같이 debrisoquine의 作用이 reserpine에 依하여 完全히 抑制되었음을 確認할

Table III—Effects of pharmacological agents on the renal action of debrisoquine (0.3mg/kg, *i. v.*) in dogs.

Agents (tried animals)	Vol (ml/min)	C _{Cr}	C _{PAH}	C _{osm} (ml/min)	C _{H₂O}	E _{Na} (μEq/min)	E _K
Phentolamine B (5)	3.50	42.1	101.3	2.90	0.50	303.4	25.3
	±0.28	±3.31	±7.97	±0.34	±0.20	±60.12	±4.41
	A	3.38	41.7	99.2	2.76	0.63	300.1
	±0.45	±3.74	±6.98	±0.45	±0.37	±70.10	±4.07
Reserpine B (6)	2.75	58.2	163.3	3.68	-0.93	535.8	40.63
	±0.35	±5.12	±20.51	±0.30	±0.14	±67.36	±3.52
	A	2.75	58.8	158.3	3.44	-0.79	513.1
	±0.40	±5.55	±15.73	±0.28	±0.09	±67.36	±4.71

Mean and standard error were given from 5 or 6 experiments, respectively. Significant changes were not observed either by reserpine or by phentolamine. Reserpine was given 0.5mg/kg, *s. c.* 15 hours before experiment.

Phentolamine(2.0mg/kg) was given intravenously. B and A represent before and after the administration of debrisoquine, respectively. Other legends as shown in Table I.

Table IV—A representative experiment showing the effect of acute renal denervation on renal action of debrisoquine in a dog.

Time (min)	Vol		C _{Cr} (ml/min)		C _{PAH}		E _{Na} (μEq/min)		E _K	
	E	C	E	C	E	C	E	C	E	C
0—10	1.76	2.00	22.7	23.9	58.5	58.1	191.5	204.5	18.5	18.7
10—20	1.84	2.00	24.6	24.3	57.5	57.1	199.0	201.4	19.7	17.9
Denervation of an experimental kidney										
40—50	2.00	2.04	24.1	24.5	60.1	61.6	268.0	215.3	30.0	19.9
50—60	2.10	2.04	24.0	24.9	59.5	61.7	289.9	218.5	29.3	20.5
debrisoquine, 0.3mg/kg, <i>i. v.</i>										
60—70	2.05	2.34	24.3	25.6	60.5	60.7	285.4	341.2	30.7	32.8
70—80	2.14	2.40	24.9	26.6	60.5	61.8	317.2	337.5	26.9	31.9
debrisoquine, 0.3mg/kg, <i>i. v.</i>										
80—90	2.12	2.60	24.7	26.0	61.5	92.3	328.3	337.5	29.8	33.2
90—100	2.20	2.90	24.9	26.1	61.0	62.2	371.9	361.0	28.4	24.3

Denervation was performed in left kidney. E=experimental (denervated) kidney.

C=control (contralateral) kidney. Other legends are the same as shown in Table I.

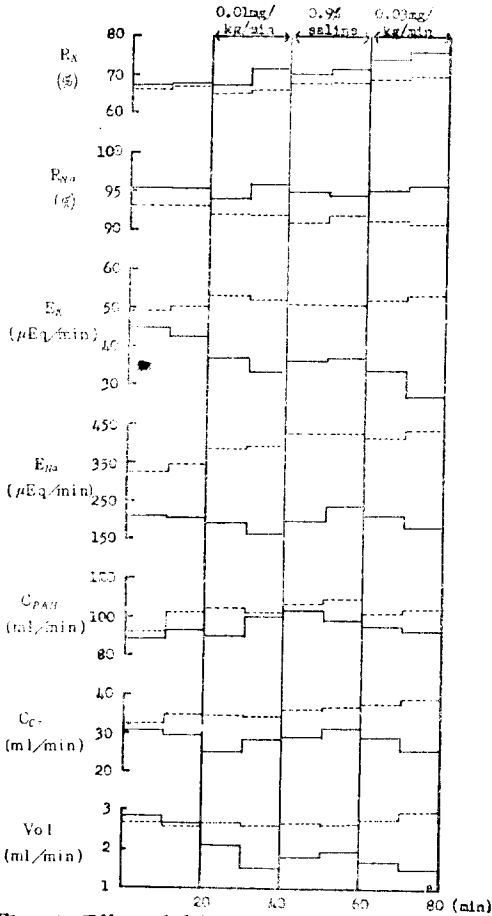


Fig. 1- Effect of debrisroquine infused into a renal artery on the various parameters of renal function in the dog. Solid lines represent the infused kidney, broken lines the contralateral. Debrisroquine was infused as indicated above. Other legends as shown in Table I.

腎이 比하여 顯著하게 弱化되었음을 確認할 수 있었다.

一側 腎動脈內 Debrisoquine의 腎臟作用——debrisoquine을 靜脈投與時 利尿의으로 作用하였으며, 이는 主로 交感神經末端에서 catecholamine의 遊離를 抑制하므로써 이뤄지는 것으로 思料되었다. 그러나 debrisoquine이 guanethidine에서와 같은 tyramine 類似作用을 完全排除할 수 없다. 따라서 腎動脈內 debrisoquine을 直接 投與하였을 때 나타나는 作用과 靜脈內 投與하였을 때의 作用과 差異의 有無를 檢討하기 위하여 本實驗을 施行하였다.

Fig. 1.은 一例 腎動脈에 debrisoquine을 注入한 代表的인 한 例이다. 여기에서 보는 것처럼 debrisoquine을 0.01mg/kg/min, 0.03mg/kg/min의 速度로 各各 20分間 注入하였을 때 처음 10分間엔 어느 量에서나 尿量의 變化를 觀察할 수 없었으나 두번째 10分間에서는 注入腎에서의

수 있었다. 尿量을 비롯하여 GFR 또는 尿中 Na^+ 排泄量에 일으키기까지 對照值에 比하여 有性있는 變化를 觀察할 수 없었다.

3) 腎神經除去의 影響: debrisoquine의 作用點을 더욱 確實히 觀察하기 위하여 한쪽 腎神經을 除去한 後 debrisoquine 0.3mg/kg *i.v.*로 投與하여 神經을 除去치 않은 正常腎에 對한 作用과 比較檢討하였다. Table. IV는 이러한 腎神經 除去의 影響을 觀察한 5例의 實驗中 代表的인 한 例를 보여준 것이다.

먼저 10分間隔의 二期의 對照期後에 左側의 腎神經을 除去하면 實驗腎(左腎)의 尿量은 顯著히 增加하였으며, 이때의 尿中 Na^+ 및 K^+ 의 排泄量을 實驗腎에 限하여 增加하였으나 實驗腎의 C_{Cr} 나 C_{PAH} 에는 變化가 없었으며 對照腎의 機能에는 何等의 影響을 미치지 않았다.

이 狀態에서 投與한 처음의 debrisoquine 0.3mg/kg *i.v.*에서의 影響은 實驗腎에서는 變化가 없었으나 對照腎에서는 15~20% 程度의 尿量 增加現象이 나타났고 두번째 投與한 debrisoquine에서는 實驗腎의 약간 尿量增加와 對照腎의 뚜렷한 增加(約 30~40%)를 나타냈다. 이때의 腎臟機能變化의 樣相은 實驗腎에서의 약간의 Na^+ 排泄量의 增加現象이 나타났을 뿐이며, 其他變化는 觀察할 수 없었는데 反하여 對照腎은 C_{Cr} 의 增加와 尿中 Na^+ 및 K^+ 의 排泄增加를 나타내었다. 이로써 腎神經 切斷의 依하여 中樞로 부터의 衝擊傳達의 抑制에 依하여 debrisoquine의 利尿作用이 對照

尿量の 減少現象을 觀察하였으나 對照値에서는 何等의 變化를 觀察할 수 없었다. 따라서 投與量을 增量하여 靜脈內 投與量과 같은 debrisoquine 0.1, 0.3 및 1.0mg/kg을 一側 腎動脈內에 投與하여 보았다. 이때는 必要量을 0.9% NaCl 溶液 0.5ml에 溶解시켜 注入하지 않고 一時的으로 注射하여 觀察하였다.

Table V는 一側 腎動脈內에 debrisoquine을 注射한 8例의 實驗結果를 綜合하여 統計處理한 것이다.

여기에서 "E"는 實驗腎이고 "C"는 對照腎을 나타내고 있다. 實驗腎의 境遇尿量은 모든량에서 統計學的인 意義는 없지만 減少의 傾向을 나타내었고, Na^+ 및 K^+ 의 尿中 排泄量도 顯著한 減少의 傾向을 나타내었다. 이와같은 作用은 debrisoquine의 腎臟에 對한 作用에 있어서 위와 같이 靜脈內에 投與時와 腎動脈內에 投與時 作用이 다른 點은 그 作用이 單純하지가 않음을 意味하는 것으로 思料된다.

Table V-The changes of various parameters of renal function by debrisoquine injected into a renal artery of the dog.

Dose (mg/kg)	Vol		C_{Cr} (ml/min)		C_{PAH}		E_{Na} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)		E_K	
	E	C	E	C	E	C	E	C	E	C
0.1	-0.23	+0.05	+0.28	+4.32	-3.80	+0.25	-21.78	+66.73*	-2.0	+5.75**
	± 0.27	± 0.06	± 1.21	± 2.15	± 2.32	± 1.64	± 14.51	± 27.67	± 1.39	± 1.71
0.3	-0.38	+0.54*	+1.10	+5.90***	-6.05	+0.05	-28.55	+90.0*	-3.15	+8.03***
	± 0.18	± 0.22	± 1.68	± 1.11	± 4.07	± 1.23	± 25.42	38.11	± 2.28	± 1.99
1.0	-0.46	+0.55*	+0.13	+7.97**	-15.7	-5.50	-63.73	+75.1*	-6.78	+7.98**
	± 0.25	± 0.23	± 1.54	± 2.78	± 9.46	± 2.76	± 32.97	± 32.00	± 2.78	± 2.54

Mean and standard error are obtained from 8 experiments. Mean values and standard errors of differences between before and after the administration of debrisoquine are given.

E denotes experimental kidney and C the contralateral. Significance of difference from the control values in each kidney is shown as * $P < 0.05$, ** $P < 0.02$, *** $P > 0.01$. Other legends as shown in Table I.

考 察

Debrisoquine은 交感神經末端에서의 遮斷에 依하여 降壓作用을 일으키므로 高血壓에 使用되는 藥物이다^{1~4)}. 이 debrisoquine을 pentobarbital sodium으로 麻酔하고 食鹽水 利尿를 일으킨 개의 靜脈內에 投與하였을때 尿量の 顯著한 增加現象이 나타났으며, 이때의 腎機能은 絲毬體濾過率(C_{Cr})의 增加와 尿中 sodium 및 potassium의 排泄量은 增加되었으나, 腎血流量(PAH)은 減少의 傾向을 보였다. 따라서 濾過分率(FF)은 增加하였다. 나아가, 腎細尿管에서 Na^+ 및 K^+ 의 再吸收率(R_{Na} 및 R_K)는 有意性인 減少를 나타내었다.

이와같은 debrisoquine의 靜脈內的 利尿作用은 phentolamine이나 reserpine의 前處理에 依하여 完全히 封鎖되었고 急激한 腎神經除去에 依하여 그 利尿作用이 顯著하게 抑制되었다.

一側 腎動脈內에 投與하였을때는 오히려 注入腎에서 抗利尿作用이 나타났으며, 이때에 腎血

流量 (C_{PAH})의 減少와 FF의 增加를 나타내었다. 나아가 尿中 Na^+ 및 K^+ 의 排泄量이 減少하였다.

以上の 研究結果로 보아 debrisoquine은 개에서 靜脈內 投與時 利尿의 作用하며, 이는 主로 交感神經纖維末端에서 catecholamine의 遊離抑制에 依한 腎細尿管에서의 電解質의 再吸收抑制과 一部 血流力學的 變化가 介在된 것으로 思料되었다.

利尿의 作用으로 作增하는 藥物의 作用機轉은 血流力學的인 變化에 依하는 境遇와 腎細尿管에서 電解質 再吸收抑制에 依한 電解質의 排泄增加에 따른 境遇等으로 大別할 수가 있다.

本 實驗에서 debrisoquine에 依하여 C_{cr} (GFR) 및 FF (filtration fraction)의 有意性인 增加는 血流力學的인 變化에 基因됨을 뜻한다. GFR의 增加에 依하여 絲毯體에서 濾過되는 電解質 및 水分의 量이 많아지면 腎細尿管에 對한 負荷가 커지게 된다. 이때 細尿管에서의 再吸收率이 變하지 않고, 一定하다고 하더라도 尿中の Na^+ 및 K^+ 의 排泄量은 增加하게 되며 이에 따라 尿量 增加現象이 나타나게 될 것이다. 反對로 GFR의 增加가 顯著하지 않더라도 細尿管에서 電解質의 再吸收가 抑制되면 電解質의 尿中 排泄量의 增加와 더불어 利尿作用이 나타날 것이다.

그런데 本實驗에서의 debrisoquine의 利尿作用은 GFR의 增加와 腎細尿管에서의 再吸收率의 減少가 同伴하였으므로 위의 두가지 機轉을 兼有한 것으로 思料된다.

이와같은 作用은 bethanidine⁵⁾의 作用과는 類似하나 GFR나 RPF의 變化없이 鹽類排泄과 利尿作用을 일으킨다고 하는 guanethidine⁵⁾의 作用과는 相異한 點이라 生覺되어진다.

Debrisoquine에 依한 FF의 增加는 腎臟內의 血流力學的인 變化가 있음을 分明히 示唆하는 結果이며 이는 GFP와 RPF가 다같이 增加하되 GFR의 顯著한 增加의 境遇와 GFR의 增加없이 RPF가 減少하는 境遇, 또는 RPF가 커다란 變化없이 GFR만의 增加하는 境遇 등에서 볼 수 있는 現象인데 本實驗에서는 마지막의 境遇에 該當된다. 이럴 때에는 vas afferens와 vas efferens의 關係에 있어서 交感神經 遮斷에 의하여 vas afferens의 抵抗性이 減少, 다시 말하면 preglomerular resistance의 減少에 따라 filtration pressure의 強化에 그 原因이 있는 것으로 生覺되어진다¹⁰⁾. 그러나, 腎細尿管에서의 再吸收의 抑制은 大體의 作用으로 filtration pressure나 GFR의 增大의 影響을 받거나 同伴되어지는 것은 아니다. 따라서 debrisoquine의 GFR의 增加와 腎細尿管에서의 再吸收抑制은 單純하게 生覺할 수 있는 機轉은 아닌 것으로 生覺된다. 나아가, debrisoquine의 腎細尿管內의 作用點을 C_{osm} 과 C_{H_2O} 와 關係에서 檢討하여 보면 近位部라고 思料된다. 왜냐하면 Henle's loop에서 再吸收抑制은 C_{osm} 의 增加와 C_{H_2O} 및 T_{H_2O} 의 減少를 나타내고, 遠位部에서 作用하는 境遇 C_{osm} 의 增加와 C_{H_2O} 의 減少가 나타나며, C_{osm} 과 C_{H_2O} 가 다같이 增加하는 部位는 近位部이기 때문이다¹¹⁾.

이와같은 作用들이 交感神經의 遮斷에 依한 것으로 推論하는 根據로는 交感神經 α -受容體의 遮斷劑인 phentolamine에 依하여 作用이 完全히 封鎖되었다는 것을 들 수 있고, 나아가 交感神經纖維末端에서의 catecholamine의 遊離抑制에 基因되는 것으로 斷定하는 것도 debrisoquine의 利尿作用이 reserpine이나 denervation에 依하여 完全히 封鎖되거나 抑制되었기 때문이다.

腎臟에 對한 神經支配, 특히 自律神經支配를 檢討하여 보면 腎臟內分布된 神經은 cholinesterase containing fiber도 存在하나 그 數는 그 數는 그다지 많지 않고¹²⁾ 大部分이 交感神經¹³⁾이며 그 分布는 主로 血管을 따라서 되어있는 것으로 알려져 있다¹⁴⁾. 나아가 交感神經의 α -受容體 興奮劑인 norepinephrine을 靜脈內 投與하면 全身의 血管收縮을 招來하므로 Na^+ 및 水分 排泄의 減少를 가져오는 것은 周知의 事實이다¹⁵⁻¹⁶⁾. 또한 交感神經興奮性 物質이 血管에 對한

作用이 너무 크기 때문에 完全히 說明하기는 어려우나 細尿管細胞의 機能에 直接的인 影響을 미친다는 主張도 있다¹³⁾. 細尿管細胞에 對한 交感神經의 影響은 norepinephrine을 腎動靜內 投與하는 것과 같은 交感神經 (α -受容體) 興奮에 依하여 確實하여진다. 卽 개의 腎臟內 norepinephrine을 注入하는 境遇, 腎血流의 減少와 FF의 增加를 나타내고 나아가 腎細尿管細胞에 對한 直接的인 作用에 依하여 遠位細尿管이 아닌 近位部에서 Na_e^+ 의 再吸收를 促進시킨다는 報告가 있는가 하면, 개나¹⁸⁾ 白鼠¹⁹⁾에서 腎神經을 낮은 진동수 (low frequency)의 電氣로 興奮시키면 細尿管에서의 Na_e^+ 의 再吸收를 促進시킨다는 것도 알려져 있다. 또한 norepinephrine은 *in vitro* 實驗에서도 두꺼비膀胱等 여러 種類의 摘出した 上皮組織에서의 Na^+ 의 能動的 輸送을 促進시키는 것도 報告되어 있다^{20)~21)}.

Debrisoquine의 利尿作用은 이와같은 腎臟內的 交感神經作用을 遮斷하므로써 이루어지는 것으로 思料된다. 이는 phetolamine에 依하여 그 作用이 遮斷됨으로써 確實하여 졌다.

이 phenolamine은 交感神經 α -受容體에 對하여 特異하게 相鏡的인 抑制劑로 作用하는 藥物으로써 2.0mg/kg *i. v.* 는 이 目的을 達成하는데 充分한 量이다²²⁾.

다음 reserpine은 腦內的 catecholamine뿐만 아니라 交感神經支配를 받고 있는 末梢器官에서 norepinephrine uptake의 妨害와 norepinephrine release 促進에 依하여 中樞로 부터의 impulse에 依한 效果細胞에 作用하는 norepinephrine을 涸渴시키다^{23~24)}.

또한 急激한 腎神經除去는 개, ^{25~26)} 白鼠 및 ^{7), 27)} 家兔等²⁸⁾ 여러 哺乳動物에서 다같이 近位細尿管에서의 Na^+ 및 水分의 再吸收抑制에 依하여 鹽類排泄 (saluresis) 및 利尿作用이 알려져 있다. 이作用은 全身的 또는 腎臟內的 血流力學的 變化和 關聯性이 없이 直接的으로 腎臟內 catecholamine의 遊離缺如에 依하여 이루어지는 것이며 이는 腎內的 catecholamine量을 測定한 結果로 證明하였다⁷⁾.

나아가 本實驗에서 腎神經除去時 神經을 除去한 後 使用한 phenol은 神經傳導를 長時間동안 非可逆的으로 遮斷한다. 따라서 中樞로 부터의 衝擊傳達이 抑制되는 것이다. 그러므로 本實驗에서 使用한 腎神經除去方法은 適合한 것으로 思料된다. 또한 이때 나타나는 利尿 및 鹽類排泄의 增加는 完全한 腎神經除去에 따른 catecholamine의 遊離抑制에 依한 結果이며, 細尿管의 損傷이나 phenol或은 다른 人爲的 變化에 基因된 것이 아니라는 것도 報告된 바 있다²⁷⁾.

結果的으로 腎神經除去는 reserpine의 作用처럼 交感神經末端的 貯藏所로 부터 catecholamine의 涸渴을 招來하는 것으로 生覺할 수도 있으나, 이런 境遇, 時間의 經過가 必須的인 條件이기 때문에, 急激한 腎神經除去의 境遇, catecholamine의 涸渴보다는 衝擊傳達의 遮斷에 依하여 交感神經의 tone의 減少에 基因되는 것으로 生覺된다. 그러나 debrisoquine의 作用機轉中 單純하게 生覺할 수 없는 것이 있다. 그것은 C_{Cr} 및 FF의 增加現象이다. 이는 norepinephrine을 腎動脈에 注入하였을 때의 結果와 類似한 現象¹⁷⁾이기도 하다. 따라서 本實驗에서 debrisoquine을 靜脈內投與할 때 血壓이 上昇한다는 點과 藥理作用이 debrisoquine과 類似한 것으로 알려져 guanethidine⁵⁾이 tyramine 類似作用이 있음을 考慮할 때 이 debrisoquine도 藥理作用의 一部로 catecholamine을 遊離시킬 可能性도 있다. 이에 따라 C_{Cr} 의 增加는 血壓上昇에 따른 所謂 "pressure diuresis"라고 生覺할 수도 있다. 그러나 debrisoquine에 依한 血壓上昇은 腎臟內的 自動調節範圍²⁹⁾ (動脈壓, 80~180mmHg)內에 있기 때문에 이 推定은 不合理하다고 思料된다. 또한 交感神經이 主로 血管을 中心으로 分布되어 있고¹⁴⁾ 그 作用이 收縮的인點^{15~16)}과 結付시키는 境遇, preglomerular vessel 亦是 收縮하게 되므로 C_{PAH} 減少와 postglomerular vessel이 影響을 받지 않는 경

우 FF의 減少의 結果가 될 것이며 이를 遮斷하던 그 作用이 反轉되는 境遇로 生覺되어지는데 이런 境遇 C_{Cr} 의 增加와 FF의 增加가 올 것이다.

따라서 本實驗에서의 FF 增加는 preglomerular vessel, 卽, vas afferens에서 sympathetic tone의 減少가 더욱 顯著한데서 基因되는 것으로 思料되어진다. 또한 debrisoquine의 直接 作用에 依하여 vas afferens에만 選擇적으로 이완시키는 作用의 可能性도 生覺할 수 있으나, debrisoquine의 作用中 그러한 報告가 없을뿐 아니라, 이런 境遇 catecholamine을 潤渴시키는 reserpine이나 acute denervation의 影響을 받지 않을 것이기 때문에 이도 不適當하다. 한타 腎內에서의 debrisoquine의 tyramine 類似作用도 전혀 考慮치 않을 수 없는 事項도 있다. 그런 點은 腎動脈內 많은 量의 debrisoquine을 注入하였을때의 境遇이다. 다시말하면, 一側 腎動脈內에 debrisoquine을 投與하던 C_{PAH} 의 減對와 FF 增加의 傾向이 나타나는데 이 點은을 norephrine 腎動脈內 注入時¹⁷⁾와 類似하다.

腎動脈內에 debrisoquine을 投與할때 나타나는 抗利尿作用은 renin-angiotensin system에 依하여 Na^+ 의 貯溜를 일으킨데서 비롯된것이라고 生覺할수도 있으나 debrisoquine의 作用中 이런 作用에 對한 뚜렷한 證據가 없으므로 腎內의 catecholamine의 遊離結果라고 보는 것이 妥當성이 있다고 생각된다. 이런點은 debrisoquine의 MAO 抑制作用^{30~31)}이 있다는 事實과도 結果시켜 生覺하여 볼 수도 있을것 같다.

結 論

Debrisoquine pentobarbital sodium으로 麻醉하고 食鹽水 利尿를 일으킨 개의 靜脈內에 投與하였을때 尿量의 顯著한 增加現象이 나타났으며 이때의 腎機能은 絲毬體濾過率 (C_{Cr})의 增加와 尿中 Na^+ 및 K^+ 의 排泄量이 增加되었으나 腎血流量 (C_{PAH})은 減少의 傾向을 보였다. 따라서 濾過分率 (FF)은 增加하였다.

나아가 腎細尿管에서 Na^+ 및 K^+ 의 再吸收率 (R_{Na} 및 R_K)은 有意性인 減少를 나타내었다.

이 debrisoquine의 靜脈內의 利尿作用은 phentolamine이나 reserpine의 前處理에 依하여 完全히 封鎖되었고 急激한 腎神經除去에 依하여 그 利尿作用이 顯著하게 抑制되었다.

一側 腎動脈內 投與하였을때는 오히려 注入腎에서의 抗利尿作用이 나타났으며, 이때에 腎血流量 (C_{PAH})의 減少와 FF 增加를 나타내었다. 나아가, Na^+ 및 K^+ 의 排泄量이 減少하였다.

以上の 研究結果로 보아 debrisoquine은 개에서 靜脈內 投與時 利尿의 作用하며 이는 주로 交感神經纖維末端에서 catecholamine의 遊離抑制에 依한 腎細尿管에서의 電解質 再吸收抑制과 血流力學的 變化에 培因된 것으로 思料된다.

本論文을 始終指導해주신 高錫太 博士님, 그리고 많은 助言을 해주신 全南醫大 鞠永棕 博士님, 서울大學校 金洛斗 博士님께 深甚한 感謝를 드립니다.

文 獻

1. R. A., Moe, H. M., Rates, Z. M. Palkoski and R., Banziger, *Curr. Ther. Res.*, **6**, 299(1964).
2. D., Athanassiadis, W. I. Cranston, B. E. Juel-Jensen and D. O. Oliver, *Brit. Med. J.*, **2**, 732(1966).
3. A. E. Gent and A. P. C. Eacon, *The Practitioner*, **198**, 673(1967).
4. A. H. Kitchin and R. W. D. Turner, *Brit. Med. J.*, **2**, 728(1966).
5. R. L., Williams, J. E., Maines III and J. E. Perason, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **177**, 69(1971).

6. S. T. Ko, *Yakhak Hoeji*, **22**, 138(1978).
7. E. Bello-Reuss, R. E. Colindres, E. Pastoriza-Munoz, R. A. Mueller and C. W. Gottschalk, *J. Clin. Invest.*, **56** 208(1975).
8. R. A. Phillips, *Quantitative Clinical Chemistry, Vol. 2. Methods*, edited by Peters and Van Slyke, Williams and Wilkins, **1944**.
9. H. W., Smith, N. Finkelstein, L., Aliminosa, B., Crawford and B. Glaber, *J. Clin. Invest.*, **24**, 388(1945).
10. H. Valtin, *Renal Function; Mechanism Preserving Fluid and Solute*, Boston, Little, Brown Co., p. 89, **1073**.
11. W. Suki, F. C. Jr., Rector and D. W. Seldin, *J. Clin. Invest.*, **44**, 1458(1965).
12. O. C. McKenna and E. T., Angelakos, *Cir. Res.*, **23**, 648 (1968).
13. R. F., Pitts, *Physiology of the Kidney and Body fluids*, Chicago, Yearbook Medical Publ., p. 150, **1968**.
14. O. C. McKenna and E. T., Angelakos, *Cir Res.*, **22**, 345(1968).
15. W. E. Jacobson, J. E. Hammersten, and B. I. Heller, *J. Clin. Invest.*, **30**, 1503(1951).
16. P. Kruhoffer, J. H. Thaysen and N. A., Thorn, *Handbook Exp. Pharmacol.* XIII, Singer(Berlin), **1960**.
17. J. R. Jr. Gill and A. G. T. Caster, *Am J. Physiol.*, **223**, 1201(1972).
18. G. L. Slick, A. J. Aguilera, E. J. Zambraski, G. F. DiBona and G. F. Kalyanides, *Physiol.*, **229**, 60 (1975).
19. E. Bello-Reuss, D. L. Trevino, and C. W. Gottschalk, *J. Clin. Invest.*, **57**, 1104(1976).
20. J. S. Handler, R. Bensinger and J. Orloff, *Am. J. Physiol.*, **215**, 1024(1968).
21. M. Fied and I. McColl, *Am. J. Physiol.*, **225**, 852(1973).
22. R. P. Ahlquist, *Am. J. Physiol.*, **153**, 586(1948).
23. M. Holzbauer, and M. M. Vogt, *J. Neurochem.*, **1**, 8(1956).
24. U. Trendelenberg, *Pharmacol. Rev.*, **18**, 629(1966).
25. J. P. Bonjour, P. C. Churchill and R. L. Malvin, *J. Physiol.*, **204** 571(1969).
26. G. Nomura, T. Toshikazu, A. Shiro, U. Denzi, S. Masato and H., Nobu, *Am. J. Physiol.*, **232**, F16~F19, (1977).
27. E. Bellb-Reuss, E. Pastoriza-Munoz and R. E. Colindres, *Am. J. Physiol.*, **232**, F26~F32(1977).
28. W. D. Blake and A. N. Jurf, *J. Physiol.*, **196**, 65(1968).
29. G. M. Everett, "Some Electrophysiological and Biochemical Correlation of Motor Activity and Aggressive Behavior," In *Neurophysiolgy*, edited by Rothlin, E., **2**, 279, 1961.
30. A. Giachetti and P. A. Shore, *Biochem. Pharmacol.*, **16**, 237(1967).
31. W. A. Pettinger, H. Korn, H. Spiegel, H. M. Solomon, R. Pocolinko and W. B., Abrams, *Clin. Pharmacol. and Therap.*, **9**, 341 (1968).