

桑白皮가 개의 腎臟 機能에 미치는 影響

高 錫 太·李 殷 和

朝鮮大學校 藥學大學

(Received July 20, 1982)

Suk Tai Ko and Eun Wha Lee

College of Pharmacy, Cho Sun University, Kwang Joo 500, Korea

Influence of *Mori Radicis Cortex* on the Renal Function of Dog

Abstract—In this study attempts were made to obtain evidence as to the action of *Mori Radicis Cortex* on the renal function of anesthetized mongrel dogs. 1. A light brown powder isolated from *Mori Radicis Cortex* (MRC) by a slight modification of Tanemura's method, when given intravenously in doses ranging 0.5 to 5.0mg/kg, elicited diuresis with the increase of positive water clearance and amounts of Na^+ and K^+ excreted in the urine. At this time the glomerular filtration rate, renal plasma flow and osmolar clearance were not observed to have any significant changes. This diuresis was augmented in process of time and its maximum effect was exhibited about 30 minutes after administration of MRC. 2. The MRC, when administered into a intra carotid artery, responded promptly with diuresis and natriuresis at a level too small to effect renal functions when administered intravenously. In this experiment the patterns of changes of renal function were the patterns of changes of renal function were the same as those of the above intravenously administered experiment. 3. When infused directly into a renal artery, the MRC exhibited little effect on either kidney. 4. During water diuresis, the MRC did not elicit diuretic action or significant changes in renal functions. The above observations suggest that the diuresis of MRC is brought about by the inhibition of the release of antidiuretic hormone with the mechanism facilitating the excretion of Na^+ and K^+ in urine.

桑白皮(*Mori Radicis Cortex*)는 뽕나무과(Moraceae)에 屬하는 落葉喬木인 뽕나무(*Morus alba* L.)의 根皮로서 오래 前부터 利尿劑 및 緩下劑等 民間藥으로 使用되어 왔고^{1,2)}, 이의 水性엑기스를 家兎의 靜脈內에 投與하였을 때 血壓이 현저히 下降되며^{3,4)} 이의 降壓機轉은 中樞的인 副交感神經効果와 末梢的인 交感神經의 緊張抑制에 의함이 報告⁴⁾된 바 있으나 利尿作用에 관한 藥理學的 研究報告는 드물다.

여기에서 著者는 種村의 方法³⁾을 改良하여 淡褐色의 粉末(*Mori Radicis Cortex* powder, MRC)을 얻어 개의 腎臟機能에 미치는 影響과 이의 利尿作用의 藥理學的 機轉을 追究하여 얻은 바 知見을 報告한다.

實 驗 方 法

試料의 抽出—種村의 方法³⁾을 改良하여 얻었다. 即 新鮮한 桑白皮(*Mori Radicis Cortex*)를 粗末로 하여 一定量씩 Soxhlet裝置를 利用하여 petroleum ether(석유에틸)로 脫脂하였다. 그 後에 殘渣를 90% ethanol로 恒溫 水浴上에서 環流冷却器를 使用하여 6時間씩 3回 抽出後 減壓濃縮하여 얻는 엑기스는 脫脂한 *Mori Radicis Cortex*에 對하여 13.5%를 얻었다. 이 엑기스를 蒸溜水에 溶

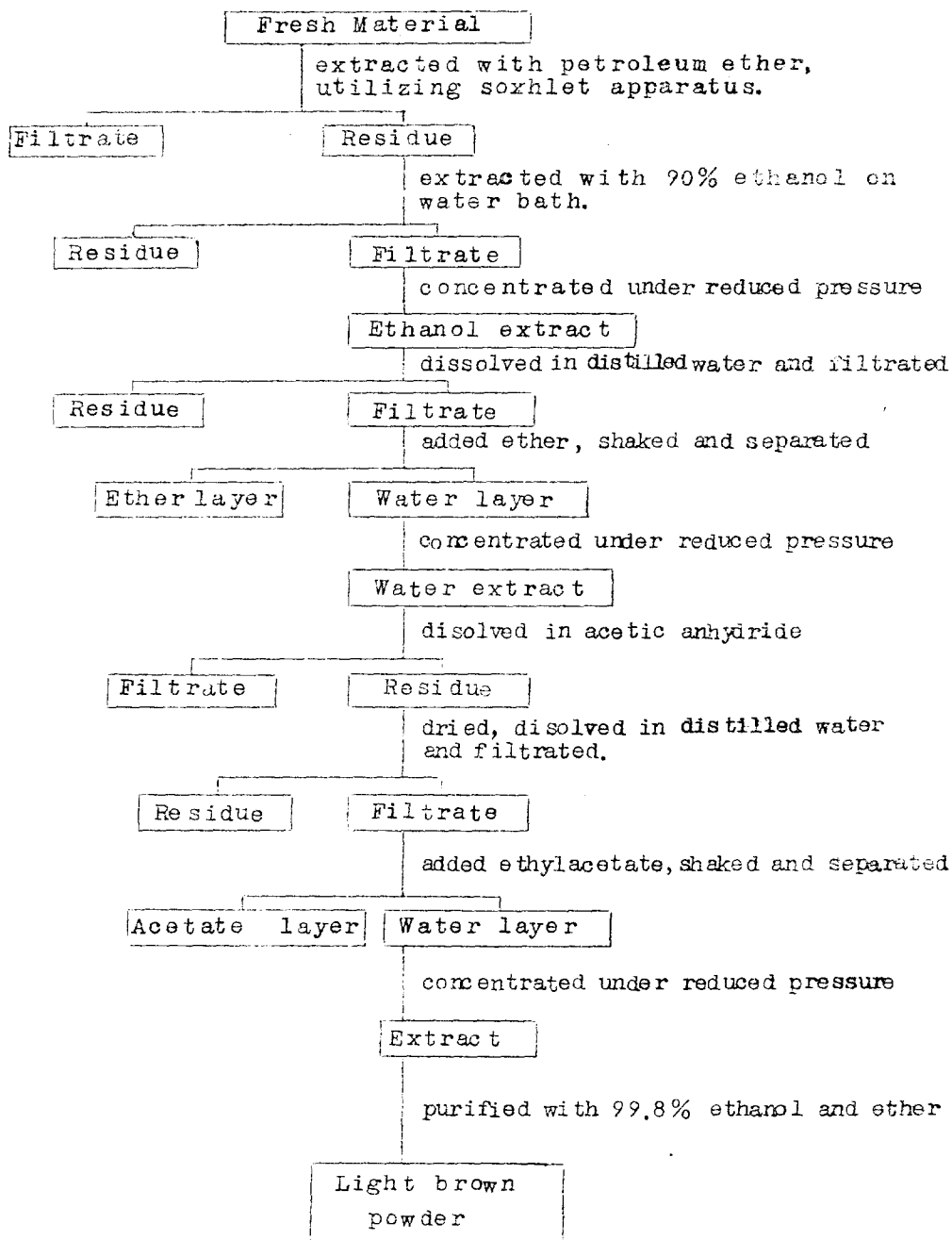


Fig. 1—Isolation of a powdered substance from *Mori Radicis Cortex*.

解, 濾過하여 얻은 濾液에 ether을 加하고 振盪하여 ether層을 除去한 後 다시 減壓濃縮하였다. 이 액기스를 acetic anhydride로 處理하여 不溶分을 蒸溜水에 溶解시켰다. 이 水溶液을 ethyl acetate로 振盪하여 acetate移行分을 除去하고 水溶分을 減壓濃縮하였다. 이를 99.5% ethanol과 ether로 處理하여 淡褐色의 粉末을 얻었다. 收得量은 90% ethanol액기스에 對한 6.0%였다.

動物實驗—本 實驗에는 體重 12~17kg의 雌雄雜犬을 使用하였으며 개는 實驗전날 絶食시켰으나 물은 自由롭게 攝取하도록 하였다.

Saline으로 利尿를 誘導하는 實驗에서 麻醉는 pentobarbital sodium(300mg/kg, *i.v.*)로 水利尿時의 麻醉는 thiopental sodium(25mg/kg, *i.v.*)과 chloralose(prim; 15mg/kg, *i.v.*, maintenance; 0.3mg/kg/min)로 하였다. 麻醉된 개를 動物固定臺에 背位로 固定하여 氣道內에 endotracheal tube를 넣어 呼吸을 容易하게 하였고, 注入液은 上肢靜脈을 通하여 注入하였다.

集尿는 雌犬인 경우는 膀胱內에 Foley's catheter를 넣어서 施行하였고, 雄犬인 경우는 正中切開하여 양쪽 輸尿管에 polyethylene管을 넣어서 施行하였다.

試料를 靜脈內에 投與할 때는 上肢靜脈을 利用하였다. 內頸動脈(intracarotid artery)內에 投與할 때는 頸部를 切開하여 總頸動脈(common artery)을 露出시킨 後 上部로 올라가 外頸動脈(extracarotid artery)과 區別한 다음 必要한 量의 試料를 0.9% saline 0.3ml에 溶解시켜 27gauge 注射針으로 注射한 後 가볍게 잠간 눌러 出血을 防止하였다.

한쪽 腎動脈內에 投與할때는 雌雄 區別없이 正中切開하여 양쪽 輸尿管에 polyethylene管을 插入固定하여 따로따로 集尿토록 했다. 그 後에 개를 側臥位로 位置를 바꿔 flank incision으로 腎動脈을 露出시켜 가느다란 polyethylene管으로 注入 pump에 連結한 鉤形으로 구부린 23gauge 注射針으로 穿刺하여 15ml/hr의 速度로 0.9% saline을 注入하여 注射針이 막히지 않도록 하였다가 對照期後에 藥液과 交換하여 같은 速度로 注入하거나 한꺼번에 藥液을 注射하였다.

Clearance物質은 一定한 血中濃度에 즉시 到達되도록 初回量을 投與한 後 바로 尿中에 排泄되는 量만큼 靜脈內 注入液에 添加하여 血中濃度를 一定하게 하였다. 每 clearance期 中間에 股動脈內에 插入 固定한 Cannula을 通하여 採血해서 遠沈하여 血漿을 分離하고 尿와 함께 實驗에 使用하였다.

尿 및 血漿中の creatinine은 Phillips의 方法⁵⁾, *p*-aminohippuric acid(PAH)는 Smith等의 方法⁶⁾에 따라 測定하였고, Na⁺ 및 K⁺은 flame photometer로, 氷點降下度는 cryoscopy로 測定하였다.

實 驗 結 果

靜脈內 實驗—1) 食鹽水 利尿時의 作用: *Mcri Radicis Cortex*에서 얻은 試料(MRC)를 0.9% saline에 溶解시켜 개의 靜脈內에 投與한 結果 0.3mg/kg에서는 何等의 變化가 없었으나, 0.5mg/kg로 增加함에 따라 尿量도 投與量에 比例하였음을 觀察할 수 있었다.

특히 MRC의 投與직후 즉 10分間의 第1期에서는 뚜렷한 尿量增加 現象이 나타나지 않았으며 第2, 第3期에서 尿量增加 現象이 뚜렷해지는 것을 確認할 수 있었다.

MRC에 依하여 尿量이 增加함에 따라 C_{H₂O}(positive water clearance)가 增加하였고 尿中 Na⁺과 K⁺의 排泄量도 增加하였으며 이에 따라 腎細尿管에서 Na⁺ 및 K⁺의 再吸收率이 減少하였다.

그러나 血流動力學的 變化 즉 絲毬體濾過率(GFR, glomerular filtration rate, Ccr)과 腎血流量(RPF, renal plasma flow, C_{PAH})에선 有意性인 變化를 觀察할 수 없었다.

Table I은 食鹽水 利尿時 MRC가 개의 腎臟機能에 미치는 影響을 觀察한 代表的인 例이다.

Table I—Protocol of an experiment showing the effect of MRC on the renal function of dog.

Male mongrel dog, 14 kg, fasted overnight.

8:50 Anesthesia with pentobarbital sodium, 30mg/kg, i.v. Trachea intubated. Intravenous infusion into a proleg vein of 0.9% saline with a speed 10.0ml/min. Both ureters catheterized for the collection of urine and a femoral artery cannulated for sampling of blood.

10:40 Prime injection of 700mg creatinine and 85mg PAH, the infusion switched to 0.9% saline containing 2.8g creatinine and 380mg PAH in a liter with a speed of 5ml/min.

11:40 Collection of urine began.

Time (min)	Vol (ml/min)	Ccr (ml/min)	C _{PAH} (ml/min)	C _{osm} (ml/min)	C _{H₂O} (ml/min)	U _{NaV} (μEq/min)	R _{Na} (%)	U _{KV} (μEq/min)	R _K (%)
0~10	2.70	55.7	122.3	2.19	0.51	243.0	97.1	35.1	86.0
10~20	2.75	54.0	120.1	2.35	0.40	253.0	97.5	35.8	85.2
MRC 0.5mg/kg, i.v.									
20~30	3.00	54.7	125.8	2.43	0.57	270.0	96.7	37.5	84.7
30~40	3.30	52.8	125.8	2.45	0.85	273.9	96.4	39.6	82.7
MRC 1.5mg/kg, i.v.									
40~50	3.45	52.3	129.2	2.71	0.74	282.9	96.2	43.1	81.0
50~60	3.75	54.0	127.9	2.82	0.93	303.8	96.1	41.3	83.0
MRC 5.0mg/kg, i.v.									
60~70	3.65	52.9	121.9	2.65	1.00	284.7	96.0	45.6	80.1
70~80	4.00	56.0	114.5	2.72	1.28	316.0	95.8	43.0	83.3
80~90	4.20	57.0	116.3	2.75	1.45	323.4	95.9	49.9	81.3
90~100	4.35	58.8	120.3	2.79	1.56	326.3	95.8	49.2	81.4

Abbreviations; Vol. is urine flow. Ccr, C_{PAH}, C_{osm} and C_{H₂O} are clearances of creatinine, PAH, osmolar substances and positive free water, respectively. U_{NaV} and U_{KV} are amounts of sodium and potassium excreted in urine. R_{Na} and R_K are percentages of reabsorbed amounts of sodium and potassium which were filtered in the glomeruli. (from expt. 163).

Table II—Influence of MRC, i.v. on the renal function of dogs.

Dose (mg/kg)	Vol (ml/min)	Ccr (ml/min)	C _{pAH} (ml/min)	C _{osm} (ml/min)	C _{C₂O} (ml/min)	U _{NaV} (μEq/min)	R _{Na} (%)	U _{KV} (μEq/min)	R _K (%)
Control	2.73 ±0.38	51.88 ±6.18	147.48 ±16.72	2.06 ±0.29	0.67 ±0.11	240.7 ±34.7	96.96 ±0.56	48.76 ±9.25	80.66 ±5.06
0.5	3.23* ±0.49	53.3 ±5.76	153.32 ±19.70	2.05 ±0.37	1.18* ±0.21	267.16* ±38.53	96.00* ±0.49	56.78* ±11.19	78.54 ±5.21
1.5	3.58** ±0.50	52.64 ±5.91	146.72 ±20.11	2.07 ±0.38	1.51** ±0.26	274.64** ±47.91	95.52* ±0.56	59.78* ±11.52	76.98* ±5.57
5.0	3.88** ±0.42	53.94 ±0.84	141.5 ±17.86	2.30 ±0.39	1.59** ±0.12	303.22** ±43.10	95.18* ±0.52	66.74* ±13.57	75.44* ±5.32

Mean and standard error from 6 experiments. mean values from 2 or 3 successive clearance periods before and after administration of MRC*=P<0.05, **=P<0.01, differing from control values. Other abbreviations are as shown in Table I.

Table II는 食鹽水 利尿時 MRC의 作用을 檢討한 6例의 實驗을 綜合하여 統計處理한 것이다. 여기에서 有意性 與否 檢討는 對照值에 對하여 施行하였으며 그 값은 MRC投與後 最高反應을 나타내는 第2, 第3 個期를 平均한 값이다.

MRC 0.5, 1.5 및 5.0mg/kg에서 다같이 有意性인 尿量增加를 나타냈으며 이때의 腎臟機能의 變化를 보면 C_{H2O}의 有意性인 增加와 尿中 Na⁺ 및 K⁺의 排泄量 및 腎細尿管에서의 이들 Na⁺ 및 K⁺의 再吸收率의 意義있는 變化를 觀察할 수 있었다. 特히 Cosm(osmolar clearance)의 變化없이 C_{H2O}의 有意性인 增加는 vasopressin과의 關聯性을 意味하는 것으로 思料된다.

Table III—Changes of renal function in process of time after administration of MRC (5.0mg/kg, i.v.) in dogs.

	Vol (ml/ min)	Ccr (ml/min)	Cpah (ml/min)	Cosm (ml/min)	C _{H2O}	U _{Na} V (μEq/ min)	R _{Na} (%)	U _K V (μEq/ min)	R _{Na} (%)
Control	2.78 ±0.48	58.52 ±4.61	151.92 ±6.31	2.11 ±0.34	0.67 ±0.17	290.46 ±25.78	96.68 ±0.25	50.26 ±9.06	80.86 ±3.60
I period	3.06 ±0.58	58.36 ±4.92	153.58 ±18.21	2.19 ±0.36	0.87* ±0.26	308.70 ±34.8	96.08 ±0.48	56.88 ±10.27	78.22 ±4.38
II period	3.14 ±0.67	59.54 ±5.09	150.78 ±27.47	2.09 ±0.48	1.04** ±0.29	317.94* ±35.84	95.8* ±0.47	61.88* ±12.61	76.22* ±4.90
III period	3.44* ±0.66	61.34 ±5.16	155.72 ±14.34	2.40 ±0.36	1.04** ±0.30	348.49** ±35.87	95.0* ±0.40	60.24** ±11.27	76.60* ±4.33
IV period	3.39* ±0.64	61.88 ±4.95	159.66 ±16.50	2.28 ±0.38	1.11** ±0.31	342.34** ±31.94	95.26* ±0.43	59.83* ±10.11	77.78 ±4.33

Mean and standard error from 6 experiments. *= $P < 0.05$, **= $P < 0.01$, I, II, III and IV periods indicate the 10, 20, 30 and 40 min. after administration of MRC, respectively. Other abbreviations are as shown in table 2.

Table III은 MRC 5.0mg/kg을 靜脈內에 投與한 後 腎臟機能의 經時的 變化를 觀察한 것을 綜合한 것이다.

MRC投與後 尿量은 점차 增加하여 第3期에서 最高反應을 나타냈음을 確認할 수 있었다. 이는 MRC의 腎臟에 대한 直接的 作用이라고 보는 것 보다는 內因性 物質에 依한 間接作用으로 推定된다. C_{H2O}의 增加 및 經時的 尿量增加 現象과의 相關性을 살펴볼 때 vasopressin과 密接한 關聯性이 있음을 推測할 수 있다. 따라서 水 利尿狀態에서 MRC를 投與하여 그 反應을 觀察하였다.

2) 水 利尿時의 作用: 3.0%의 glucose를 包含한 0.4% saline을 注入하여 水 利尿狀態를 일으켰다. 水 利尿狀態에서 antidiuretic hormone (ADH)의 分泌가 抑制⁷⁾되므로 機能的으로 尿崩症狀態가 되어 多量의 低張尿를 排泄하게 된다. 이 水 利尿狀態 實驗에서 麻醉劑는 thiopental sodium과 chloralose를 使用하였다. 이들은 vasopressin分泌의 抑制나 增加에 거의 影響을 미치지 않는 것으로 알려져 있기 때문이다^{8,9)}.

Table IV는 利尿狀態의 代表的인 한 實驗 例이고, Table V는 上記 水 利尿狀態의 實驗 6例를 綜合檢討한 것이다. Table IV와 Table V에서 보는 바와 같이 水 利尿狀態에서 MRC는 全然 利尿作用을 나타내지 못했으며 意義있는 것은 아니지만 오히려 尿量의 減少現象을 나타내었다. 이때 腎臟機能의 모든 尺度도 減少의 傾向을 나타내었음을 確認할 수 있었다.

Table IV—Protocol of an experiment showing the effect of MRC on the renal function of dog during water diuresis.

Female mongrel dog, 13.5kg, fasted overnight.

8 : 30' Administration of tap water (500ml) into stomach utilizing stomach tube

9 : 10' Anesthesia with thiopental sodium 25.0mg/kg, *i.v.* Trachea intubated. Intravenous infusion into a proleg vein of 0.4% saline containing 30g glucose and 450mg α -chloralose in a liter with a speed 10ml/min. Both ureters catheterized and a femoral artery cannulated.

10 : 10' α -chloralose 15mg/kg, *i.v.*

11 : 55' Prime injection of 650mg creatinine and 81mg pAH, the infusion switched to 0.4% saline containing 2.7g creatinine, 370mg pAH 30g glucose and 460mg α -chloralose in a liter with a speed 5ml/min.

13 : 20' Collection of urine began.

Time (min)	Vol (ml/min)	Ccr (ml/min)	C _{pah}	Cosm (ml/min)	C _{H₂O}	U _{NaV} (μ Eq/min)	U _{Na} (%)	U _{KV} (μ Eq/min)	R _K (%)
0~10	5.30	50.6	135.2	3.81	1.69	330.0	95.7	55.0	75.5
10~20	5.10	51.9	133.9	3.92	1.18	29.95	96.0	53.6	77.1
MRC 0.5mg/kg, <i>i.v.</i>									
20~30	4.40	53.2	136.7	3.30	1.10	272.8	96.6	55.0	77.0
30~40	4.10	53.2	38.3	3.15	0.95	264.4	96.7	53.3	77.7
MRC 1.5mg/kg, <i>i.v.</i>									
40~50	3.90	50.8	136.8	3.30	0.60	249.6	96.7	54.6	75.6
50~60	3.70	55.3	137.8	3.40	0.21	266.4	96.8	55.5	77.7
MRC 5.0mg/kg, <i>i.v.</i>									
60~70	2.50	50.3	130.8	2.30	0.20	242.5	96.7	62.5	71.8
70~80	2.30	52.5	138.0	2.10	0.20	234.6	97.0	59.8	74.7
80~90	2.60	51.0	138.7	2.20	0.40	215.8	97.2	57.2	75.1
90~100	2.05	48.8	127.6	1.62	0.43	205.3	97.9	51.0	76.7

Other abbreviations are as shown in Table I. (from expt, 168).

Table V—Influence of MRC, *i.v.* on the renal function of dogs during water diuresis.

Dose (mg/kg)	Vol (ml/min)	Ccr (ml/min)	C _{PAH}	Cosm (ml/min)	C _{H₂O}	U _{NaV} (μ Eq/min)	R _{Na} (%)	U _{KV} (μ Eq/min)	R _K (%)
Control	3.52 ± 0.78	52.5 ± 7.04	128.4 ± 5.04	2.16 ± 0.79	1.26 ± 0.73	152.1 ± 39.58	98.1 ± 0.48	30.2 ± 6.81	97.3 ± 2.53
0.5	2.90 ± 0.60	53.53 ± 7.12	128.1 ± 15.21	1.89 ± 0.35	1.02 ± 0.52	137.7 ± 33.25	98.4 ± 0.39	31.5 ± 6.33	86.9 ± 2.14
1.5	2.67 ± 0.45	52.48 ± 6.02	126.78 ± 14.53	1.81 ± 0.41	0.86 ± 0.45	134.73 ± 31.59	98.45 ± 0.37	33.93 ± 6.29	85.73 ± 2.07
5.0	2.15 ± 0.24	50.68 ± 5.56	132.13 ± 16.88	1.90 ± 0.28	0.32 ± 0.22	132.2 ± 28.42	98.23 ± 0.33	40.2* ± 6.68	8.73 ± 2.16

Mean and standard error from 6 experiments. Other abbreviations are as shown in Table I.

內頸動脈內實驗—앞의 實驗 즉 食鹽水 利尿時나 水 利尿時의 實驗結果가 vasopressin의 分泌抑制時의 結果와 대단히 類似하므로 이를 다시 確認하기 위한 實驗으로서 內頸動脈內에 MRC를 投與하여 그 結果를 觀察하였다.

Table VI—Influence of MRC injected into intracarotid artery on the renal function of dogs.

Dose (mg/kg)	Vol (ml/min)	Ccr (ml/min)	Cpah (ml/min)	Cosm (ml/min)	C _{H₂O}	U _{NaV} (μEq/min)	R _{Na} (%)	U _{KV} (μEq/min)	R _K (%)
Control	2.61 ±0.68	55.07 ±2.94	147.67 ±4.29	1.97 ±0.40	0.64 ±0.28	278.25 ±13.18	96.62 ±0.28	55.67 ±3.21	77.02 ±2.19
0.05	3.04** ±0.68	52.78 ±3.21	144.92 ±4.70	2.04 ±0.30	1.00* ±0.42	326.47** ±12.17	94.98* ±0.40	65.87** ±2.61	71.7* ±2.08
0.15	3.19** ±0.65	55.52 ±44.36	147.4 ±5.79	2.08 ±0.51	1.10 ±0.15	362.22** ±0.89	94.50* ±0.41	73.53** ±3.26	70.03* ±0.39

Mean and standard error from 6 experiments. Other abbreviation are as shown in Table II.

Table VI은 內頸動脈內에 MRC를 投與한 實驗結果를 綜合한 것이다.

이 實驗에서는 靜脈內 投與時 전혀 作用을 나타내지 않는 量인 0.05mg/kg에서도 有意性인 尿量增加現象이 나타났으며 增量한 0.15mg/kg에서는 더욱 현저한 尿量增加가 나타났다. 물론 MRC 0.15mg/kg을 靜脈內에 投與해도 腎臟機能에는 影響을 미치지 못하는 量이다. 이때의 腎臟機能의 變化樣相도 食鹽水 利尿時, MRC의 作用과 매우 類似하게 C_{H₂O}와 尿中 Na⁺ 및 K⁺의 排泄量의 增大를 나타내었다. 이와같은 現象은 MRC가 中樞的으로 作用하여 腎臟機能에 影響을 미친다는 것이라고 思料된다.

한쪽 腎動脈內 實驗—MRC의 腎臟內 直接的인 作用可能性이 있는가를 檢討하기 爲하여 本 實驗을 施行하였다. Fig. II는 한쪽 腎動脈에 MRC 0.05mg/kg/min.로 부터 0.15mg/kg/min.까지 投與해서 實驗한 結果를 綜合한 것이다.

Fig. 2에서 보는 것과 같이 腎臟中 어느 쪽에서도 利尿作用은 나타나지 않았으며 오히려 有意

Table VII—Influence of ethanol on the renal function of dog.

Time (min)	Vol (ml/min)	Ccr (ml/min)	C _{PAH} (ml/min)	Cosm (ml/min)	C _{H₂O}	U _{NaV} (μEq/min)	R _{Na} (%)	U _{KV} (μEq/min)	R _K (%)
0~10	5.70	36.6	100.8	4.42	1.28	427.5	91.9	48.0	70.9
10~20	5.90	35.8	95.6	4.47	1.43	430.7	91.7	50.2	68.8
Ethanol, 6.0ml, i.v.									
20~30	5.60	36.0	88.8	4.43	1.14	397.6	92.4	36.4	77.5
30~40	6.10	38.1	87.1	4.66	1.44	457.5	91.7	36.6	78.7
40~50	6.35	39.5	93.3	4.67	1.68	488.0	91.5	41.3	76.8
50~60	6.70	38.6	91.4	4.70	2.00	478.0	91.5	40.2	76.9
60~70	6.75	37.4	93.1	4.80	1.95	495.0	91.0	50.0	70.3

Absolute ethanol was administered after dissolving in 0.9% saline.

Female mongrel dog of 11.0kg body weight was used in this experiment (from expt. 173).

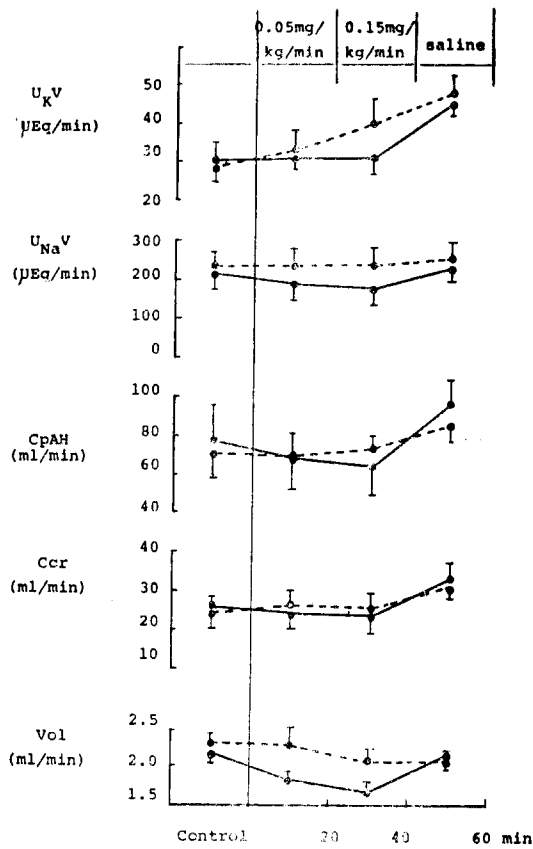


Fig. 2—Influence of MRC infused into a renal artery on the renal function of dogs. Solid lines represent the infused kidney, and broken lines the contralateral control kidney. Mean and standard error from 5 experiments P-values were obtained by comparing with corresponding control values. Significant difference were not detected.

考 察

*Mori Radicis Cortex*로 부터 淡褐色粉末(MRC)를 分離하였다. 이 MRC를 0.9% saline에 溶解시킨 다음 개의 靜脈內에 投與하였을 때 尿量의 增加와 더불어 C_{H_2O} 가 增加하였고 나아가 尿中 Na^+ 및 K^+ 의 排泄量이 增加했다. 또한 腎細尿管에서 이들의 再吸收率이 減少하였으나 糸球體濾過率이나 腎血流量 및 滲透質除去率에는 有意性인 變化가 없었다. 이때의 尿量增加는 經時的으로 增加하여 MRC投與後 30분에 最高反應을 나타내었다. 水利尿狀態에서 MRC는 전혀 利尿作用을 나타내지 않았을 뿐만 아니라 腎臟機能의 有意性인 變化도 觀察할 수 없었다.

또한 內頸動脈內에 MRC를 投與하였을 때에는 靜脈投與時 腎臟機能에 전혀 影響을 미치지 못하는 아주 적은 量에서도 有意性인 利尿作用이 나타났으며 腎臟機能의 變化도 靜脈投與時와 아주 同一한 樣相을 나타냈음을 觀察할 수 있었다.

한쪽 腎動脈에 投與한 實驗에서는 注入腎에서 오히려 尿量의 減少現象이 나타났고 이때 注入

性인 結果는 아니지만 注入腎에서 尿量의 減少傾向이 나타났음을 確認할 수가 있었다. 따라서 MRC는 腎臟에 對한 直接的인 作用 可能性은 極히 稀薄하다는 것을 알 수 있었다.

Ethanol의 靜脈內 實驗—이미 ethanol의 腎臟에 對한 作用은 많이 報告된 바 있으나, ethanol을 食鹽水 利尿狀態에서 개의 靜脈內에 投與해서 나타나는 作用과 同一狀態에서 이미 實施한 MRC의 作用과를 比較檢討하기 爲하여 本實驗을 施行하였다.

Table VII은 ethanol을 投與한 實驗의 한 例이다.

여기에서 尿量은 經時的으로 增加하였으며 C_{H_2O} 의 뚜렷한 增加가 나타났으나 尿中 Na^+ 의 排泄量은 별다른 變化가 없고 K^+ 의 排泄量은 오히려 減少傾向을 나타내었다. 또한 이때의 GFR은 별다른 影響이 없었으며 RPF는 오히려 減少傾向을 나타내었다.

이런 點等은 다른 研究者의 報告¹⁰⁾와 잘 一致함을 알 수 있었다.

이와같은 ethanol의 作用은 MRC의 作用 즉 C_{H_2O} 와 Na^+ 및 K^+ 排泄量의 增加에 依한 利尿作用과는 一致한다고 볼 수 없다.

腎의 尿中 Na^+ 排泄量이 意義있는 것은 아니나 減少 傾向을 나타내었다.

이와같은 結果를 土臺로 MRC의 利尿作用點을 檢討하여 볼 때 腎臟에 대한 直接作用이 아니고 中樞를 통한 抗利尿홀몬의 分泌抑制와 더불어 Na^+ 및 K^+ 의 排泄을 增加시키는 또다른 機轉이 介在되어 있는 것으로 思料되었다.

中樞를 통한 二次的인 作用이라고 보는 理由는 첫째, 靜脈內에 投與時 經時的으로 尿量이 增加하였다는 事實, 둘째, 內頸動脈內에 投與하였을 때 靜脈內에 投與時 作用을 나타내지 못하는 아주 적은 量에서도 有意性인 利尿作用이 나타났을 뿐만 아니라 腎臟機能 變化의 樣相이 靜脈內에 投與時와 同一하였다는 點, 셋째, 한쪽 腎動脈內에 投與時 充分히 作用을 나타낼 수 있는 投與量에서도 전혀 注入腎에서 利尿作用을 觀察할 수 없었다는 點등이다.

다음 MRC의 利尿作用이 中樞를 통한 vasopressin의 分泌抑制라고 보는 것은 靜脈內에 投與時 利尿作用과 함께 Cosm의 變化없이 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 가 현저히 增加하였다는 點을 들 수 있고, 또한 內頸動脈을 통하여 腦下垂體에 MRC를 投與하였을 때 靜脈內에 投與時와 같은 樣相의 利尿作用이 나타났다는 點이다.

마지막으로 水 利尿時 즉 ADH分泌가 심하게 抑制된 狀態에서는 尿量增加 現象이 나타나지 않았다는 點이다.

生理的으로 腎臟에서 尿의 濃縮이나 稀釋機轉^{11,12)}을 살펴보면 近位細尿管에서는 Na^+ 의 能動輸送에 따라 等張的으로 水分이 再吸收되므로 尿의 濃縮이나 稀釋現象은 일어나지 않으며 Henle's loop의 對向流增幅系¹³⁾에 의하여 생긴 medulla 및 papilla의 組織內의 高張性이 主要 作用한다.

다시 말하면 Henle's loop의 上行脚에서 水分의 同伴없이 移送된 Na^+ 에 의하여 組織內는 高張性이 되고 이때 생긴 低張尿는 遠位部(遠位細尿管 및 集合管)에 移動하게 된다. 遠位部에서는 ADH의 存在下에 透過性이 增大되어 水分이 高張性인 組織間隙으로 吸收된다.

反對로 ADH가 缺乏되면 Henle's loop의 上行脚에서 생긴 低張尿가 그대로 排泄하게 된다. 따라서 尿의 濃縮에는 對向流增幅系와 ADH의 存在가 絶대로 必要하며 後者의 缺乏이나 分泌抑制는 尿崩症狀態가 된다. 즉 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 현저한 增加가 나타난다. 또한 生理的으로 多量의 물을 마시거나 多量의 低張液을 投與하면 많은 低張尿를 排泄하게 되며 機能的으로 尿崩症과 같은 狀態가 된다.

視床上核에서 生成되어 視床上核-腦下垂體路(supraoptic-hypophyseal tract)를 타고 내려가서 median eminence 또는 neurohypophysis에서 유리되는 ADH는 극히 적은 量¹⁴⁾이지만 體液의 滲透壓 調節을 爲하여 分泌된다. 나아가 ether, morphine, barbiturates (thiopental은 除外)¹⁵⁻¹⁸⁾의 投與時, 또는 bradykinin, acetylcholine 및 10% sodium chloride溶液을 內頸動脈內에 投與^{19,20)}時에 ADH의 현저한 分泌增加를 일으켜 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 減少 즉 $\text{T}^{\text{C}}_{\text{H}_2\text{O}}$ (negative free water clearance)의 增加를 隨伴한 抗利尿作用을 나타낸다. 이와 반대로 ethanol은 이 分泌를 抑制하며 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 增加를 同伴한 利尿作用을 나타낸다.

이외에도 ADH分泌를 抑制하여 利尿作用을 나타내는 경우는 적은 量의 vasopressin (0.001~1.0 μ)을 chloralose로 마취한 개의 側腦室內에 投與하였을 때이다²¹⁻²³⁾. 이때에는 頸動脈內의 ADH의 濃度 減少와 더불어 尿量增加가 나타났다. 이 利尿作用은 β -adrenergic blocking agent로 遮斷되는 것으로 보아 中樞的인 catecholamine의 遊離를 통한 ADH의 分泌抑制라고 믿어진다. 이 vasopressin의 側腦室內의 投與로 인한 利尿作用의 實驗에서는 Na^+ 의 排泄量을 測定하지 않았기

때문에 이에 관해서는 알 수가 없다.

그러나 ethanol의 경우는 尿量의 증가에도 불구하고 Na^+ 排泄量의 증가現象은 나타나지 않으며 오히려 K^+ 의 排泄量이 減少된다.²⁴⁾는 것이 알려져 있다. 또한 本實驗中 ethanol投與 結果에서도 觀察할 수 있는데 이런 點은 MRC의 作用과는 다른 點이라고 생각된다. 그러나 尿崩症狀態의 개에서 ethanol은 利尿作用을 나타내지 않는다는 報告²⁵⁾는 本 MRC의 作用과 아주 類似한 것이라고 생각된다.

一般的으로 ADH의 分泌를 增加시켜 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 減少 즉 $\text{Tc}^{\text{H}_2\text{O}}$ 의 增加를 수반하는 抗利尿作用을 나타내는 경우에는 Na^+ 排泄量의 增加가 따른다는 것이 여러 實驗에서 報告된 바 있다.

다시 말하면 bradykinin이나 高濃度의 sodium chloride溶液을 개의 內頸動脈內에 投與하거나 ADH를 多量 靜脈內에 投與할 때 water diuresis의 抑制와 電解質 排泄의 增加가 나타난다²⁶⁾.

그러나 ADH分泌抑制로 나타나는 尿量增加時에 Na^+ 및 K^+ 의 排泄 增加를 同伴한다는 報告가 없다.

따라서 MRC에서 나타나는 $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 增加에 따른 利尿作用과 電解質의 排泄增加는 단순히 vasopressin의 分泌抑制 만으로는 說明하기 困難하다.

그렇다고 MRC에 의한 Na^+ 및 K^+ 의 排泄增加가 腎細尿管에서 直接的인 再吸收 抑制에 의한 것이라고 斷定하기는 어렵다. 왜냐하면 한쪽 腎動脈內에 MRC를 投與하였을 때 注入腎에서 Na^+ 이나 K^+ 의 排泄增加가 나타나지 않았기 때문이다.

그러면 電解質의 排泄增加를 일으키는 因子는 內頸動脈內에 投與時에도 나타났다는 점과 결부시켜 볼 때 中樞로부터 遊離되는 어떤 humoral agent라고 생각할 수 있다. 여기에 關與하는 natriuretic agent의 本體에 관해서는 알려진 바 없지만 腦에서 遊離되는 natriuretic hormone의 存在에 관해서는 많은 證據가 提示되어 있다.

즉 Anderson等²⁷⁻³⁰⁾은 羊의 第三腦室에 高張性 食鹽水を 注入하면 심한 natriuresis와 kaluresis를 招來한다. 이 作用은 aldosterone 및 ADH, 그리고 GFR의 增加에 무관 함을 提示하여 hypothalamus가 Na^+ 排泄을 調節하고 있음을 나타내고 있다.

그러나 Dorn等^{31,32)}은 白鼠 및 개에서는 第三腦室 또는 側腦室內에 高張性 食鹽水を 注入하면 甚한 natriuresis를 일으키며 또한 白鼠의 第三腦室 또는 側腦室內에 carbachol을 投與하면 역시 甚한 natriuresis를 일으키고 이 作用은 腦下垂體後葉의 有無에 관계없이 어떤 humoral natriuretic hormone의 遊離에 의하는 것이라고 主張하는 學者³³⁾도 있다.

뿐만 아니라 等張 또는 高張性 食鹽水の 全身負荷時에 近位細尿管에서의 Na^+ 이나 水分의 再吸收 抑制를 일으킨다. 이는 濾過率의 變化에 影響을 받지 않을 뿐 아니라 高濃度의 循環性인 副腎皮質 hormone이나 vasopressin의 存在에도 불구하고 일어난다.

또한 Na^+ 의 排泄作用은 血漿中の Na^+ 濃度나 hematocrit의 變化 및 腎神經의 影響을 받지 않는 것으로 알려진 物質³⁴⁾과 어떤 관련성이 있는지는 잘 알려져 있지 않으나 MRC의 電解質의 排泄 增加 作用은 이 humoral natriuretic agent에 의하는 것으로 생각하는 것이 가장 타당성이 있다고 思料된다.

結 論

*Mori Radicis Cortex*에서 얻은 淡褐色의 粉末(MRC)을 試料로 하고, 개를 使用하여 그 利尿作用 機轉을 研究한 바 얻은 結論은 다음과 같다. 1. MRC를 개의 靜脈內에 投與하였을 때 尿量

增加와 더불어 C_{H_2O} 와 尿中 Na^+ 및 K^+ 의 排泄量이 增加하였으나 糸絛體 濾過率이나 腎血流量의 有意性인 變化는 없었다. 이때의 利尿作用은 經時的으로 增加하여 MRC投與後 30분에 最高反應을 나타내었다. 2. MRC를 內頸動脈內에 投與하였을 때는 靜脈內에서 腎臟機能에 影響을 미치지 못하는 적은 量에서도 有意性인 利尿作用이 나타났으며 腎臟機能의 變化도 靜脈內에 投與時와 同一한 樣相을 나타내었다. 3. 한쪽 腎動脈內에 投與한 實驗에서는 注入腎을 비롯하여 全腎臟機能에 影響을 미치지 못하였다. 4. MRC는 水 利尿狀態에서 전혀 利尿作用이 나타나지 않았으며 腎臟機能의 有意性인 變化도 觀察할 수 없었다. 以上の 結果로 보아 MRC의 利尿作用은 中樞를 통한 抗利尿 hormone의 分泌抑制과 더불어 Na^+ 및 K^+ 의 尿中 排泄을 增加시키는 또다른 機轉에 의한 것이라고 思料되었다.

文 獻

1. 申信求; 申氏本草學各論, 서울, 壽文社, 1973, p. 627.
2. 赤松金芳; 新訂和漢藥, 東京, 醫齒藥出版株式會社, 1974, p. 515.
3. 種村岩美; 日藥理誌, 56, 704 (1960).
4. 高錫大·申興秀; 藥學會誌, 21, 17 (1977).
5. R.A. Phillips; *Quantitative Clinical Chemistry*, Vol. 2, method, Baltimore: Williams & Wilkins, 1944.
6. H.W. Smith, N. Finkelstein, L. Alimenosa, B. Crawford, and B. Graber; *J. Clin. Invest*, 24, 388 (1945).
7. N.A. Thorn; *Physiol. Rev*, 38, 169 (1958)
8. H.A. Aprahamain, J.U. Vanderveen, J.P. Bunker, A.J. Murphy, and J.D. Crawford; *Ann. Surg.* 150, 122 (1959).
9. R.C. Debodo, and H.I. Block, *J. Pharmacol. Expt. Thera.*, 72, 4 (1941).
10. M.G. Eggleton; *J. Physiol* 101, 172 (1942).
11. R.F. Pitts; *Physiology of the kidney and body fluids*, New York Year book Medical publication, 2nd ed. 1968, p. 116.
12. E.E. Windhager, *Micropuncture technique and nephron function*, New York Appleton-Century-Crofts, 1968, p. 153.
13. H. Wirz, B. Hargitay, and W. Kuhn; *Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta*, 9, 196 (1951)
14. H.D. Lauson, *Am. J. Med.*, 11, 135 (1951).
15. R.C. Bodo, and J.E. Sweet; *J. Pharmacol Expt. Thera.*, 63, 3 (1938).
16. R.C. Bodo, and J.E. Sweet; *J. Pharmacol Expt. Thera.*, 69, 276 (1940).
17. R.C. Bodo, and K.F. Prscott, *J.Pharmacol. Expt. Thera.*, 55, 222 (1945).
18. A.C. Corcoran, and I.H. Page, *Am. J. Physiol.* 140, 234 (1943).
19. E.Rocha, M. Silva, and G. Malmic, *J.Pharmacol. Expt. Thera.*, 146, 24 (1964).
20. H.K. Schoch, and A.A., Camara, Vol. 5 Chicago. Year book Publ. Inc., 1952, p. 214.
21. K.P. Bhargava, V.K. Kulshrestha, and Y.P. Srivastava, *Br. J. Pharmac.*, 60, 77 (1977).
22. S. Varma, B.P. Jaju, and K.P. Bhargava, *Circulation Res.*, 24, 787 (1969).
23. A.S. Yoshida, H. Ibayashi, S. Murakawa, and K. Nakao, *Endocrinology*, 77, 597 (1965).
24. A. Grollman, and E.F., Grollman; *Pharmacology and Therapeutics*. Philadelphia, Lea and Febiger, 1970, p. 83
25. L.S. Goodman, and A Gilman, *The phamacological basis of therapeutic*, 4th ed., New York, Macmillan Publ. Co., Inc. 1970, p. 141
26. J.A. Shanon; *J.Exper. Med.*, 75, 387 (1942).
27. B. Andersson; *Acta Physiol. Scand.*, 28, 188 (1953),
28. B.Andersson, M. Jobin, and K.Olsson; *Acta Physiol. Scand.* 67, 127 (1966).
29. B. Andersson, M. Jobin, and K. Olson; *Acta Physiol. Scand.* 69, 29 (1967).

30. B. Andersson, M.F. Dallman, and K. Olsson; *Acta Physiol. Scand*, **75**, 496 (1969).
31. J.B. Dorn, Norman Levine, Gabor Kalev, and A.B. Rothballe; *Proc. Soc. Exp. Bio. & Med.*, **131**, 240 (1969).
32. J.Dorn, and J.C. Porter; *Endocrinology*, **86**, 1112 (1970).
33. J. Dorn, Jose Antunes-Rodrigues, and S.M. Mccann; *Am. J. Physiol.*, **219**, 1292 (1970).
34. J.H. Dirks, W.J. Cirkstna, and R.W. Berliner; *J. Clin. Invest.*, **44**, 1160 (1965).