

## 腎障害에 의한 鹽基性藥物의 分布容積減少例와 그 機轉

沈 昌 求

서울대학교 藥學大學

(Received January 25, 1983)

Chang-Koo Shim

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151 Korea

### Decrease of Distribution Volume of a Basic Drug in Rats of Experimental Renal Failure

**Abstract**-Distribution volume ( $Vd_{ss}$ ) of a model basic drug, tetraethylammonium bromide (TEA) at a steady-state decreased significantly in glycerol and uranium-renal failure rats. Assuming carrier-mediated transport of TEA into tissues, the theoretical  $Vd_{ss}$  of TEA decreases in an exponential way as the plasmal concentration of TEA increases. The relationship between  $Vd_{ss}$  and plasma concentration of TEA in the experimental renal failure (ERF)-rats was similar. Therefore, the decrease in  $Vd_{ss}$  of TEA in the ERF-rats seemed to be due to the saturation of the carrier system that are responsible for the tissue distribution of TEA, by the elevated plasma concentration of TEA in the ERF-rats. ERF was induced to rats with glycerol, folate, salicylate, uranium and gentamicin, respectively.

腎障害에 의해 어떤 약물의 定常狀態(steady-state)에서의 分布容積( $Vd_{ss}$ )이 증가하는 예는 최근에 많이 보고되고 있다.<sup>1-3)</sup> 그러나 腎障害에 의해  $Vd_{ss}$ 가 감소하였다고 하는 보고는 아직 없는 것 같다.  $Vd_{ss}$ 가 증가하는 경우의 그 機構는, 腎障害에 의해 어떤 內因性物質의 血漿中濃도가 증가하여, 이 물질이 血漿蛋白과 結合하고 있는 약물을 結合部位로부터 遂出하여 非結合型藥物(free drug)의 比率(free fraction)이 증가됨에 따른 것으로 추정되고 있다.<sup>1,4-5)</sup>

著者は 代表的인 鹽基性약물의 하나인 tetraethylammonium(TEA)의  $Vd_{ss}$ 가 腎障害에 의해 감소하는 현상을 발견하였기에 그 감소현상과 그 機構에 관하여 고찰한 바를 報告하고자 한다. 周知하는대로 TEA는 血漿蛋白과 結合하지 않기 때문에<sup>6)</sup> 蛋白結合의 변화로는  $Vd_{ss}$ 의 감소를 설명할 수 없으리라는 것이 本 연구의 動機이었다. 本報에서는 5種의 實驗的腎障害(experimental renal failure)를 유도시킨 흰쥐에 同一用量的 TEA를 靜脈注射한 後 藥物速度論的手法을 써서  $Vd_{ss}$ 를 計算하여 그 變化的 機構를 고찰하였다.

### 實 驗 方 法

**實驗動物 및 試藥**—실험동물로는 건강한 Wistar系 雄性 rat(體重 250~300g, 日本醫科學實驗動物 K.K)을 사용하였다. 飼料는 日本 Clea製의 CE-2를 주고 음료수는 수돗물을 자유로 마실 수 있게 하였다. 사육실의 온도는 約 24°C의 恒溫이었다.

TEA 및 folic acid는 東京化成(東京)의 特級을, inulin, mannitol 및 glycerol은 和光純藥(東京)

의 特級을, sodium salicylate는 小宗藥品(東京)의 特製를, uranyl nitrate는 TAAB Lab. (Emmer Green)製를 썼으며 gentamicin sulfate(力價 570 $\mu$ g/mg)는 鹽野義製藥(大阪)으로부터 惠與받아 使用하였다. TEA는 New England Nuclear Corporation(Boston, MT)으로부터 구입하였으며 比活性은 4.2mCi/mmol이었다. 液體 scintillation用 카테일은 2,5-diphenyloxazole(DOTITE DPO, 和光純藥 特級) 4g과 1,4-bis [2-(5-phenyloxazolyl)]-benzene(POPOP, 和光純藥 特級) 0.1g을 toluene (和光純藥 特級) 1l와 TritonX-100(和光純藥 特級) 0.5l와의 混液에 넣어 24시간 교반하여 용해시켜 調整하였다.

**腎障害의 誘發**—腎障害의 誘發法을 要約하면 Table I과 같다. 즉, glycerol腎障害<sup>7-9)</sup>는 本실험 開始 24시간前에 50v/v%의 glycerol液(생리식염수로 희석)을 rat의 體重 1kg當 10ml의 dose로 皮下注射하여 誘發시켰다. folate腎障害<sup>10-14)</sup>는 本실험 開始 24시간前에 5w/v%의 folic acid 溶液(0.3M-sodium bicarbonate에 folic acid를 넣어 水浴上에서 加溫, 溶解시킴)을 5ml/kg의 dose로 右下肢大靜脈에 注射하여 誘發시켰다. salicylate腎障害<sup>15)</sup>는 本실험 開始 48시간前에 160w/v%의 sodium salicylate용액(생리식염수에 용해)을 2.5ml/kg의 dose로 右下肢大靜脈에 注射하여 誘發시켰다. 우라늄腎障害<sup>16-19)</sup>는 本 실험 開始 120시간前에 0.5w/v%의 uranyl nitrate용액(생리식염수에 용해)을 1ml/kg의 dose로 右下肢大靜脈에 注射하여 誘發시켰다. gentamicin腎障害<sup>20-25)</sup>는 0.8w/v%의 gentamicin sulfate용액(생리식염수에 용해)을 5ml/kg의 dose로 每24시간마다 皮下에 7回 反復注射하고 第7回째의 注射후 24시간 經過시킴으로서 誘發시켰다. 腎障害 誘發時의 정맥注射은 모두 가벼운 에틸마취下에서 行하였다. 腎障害群에 대한 對照群으로서는 無處理의 正常 rat들을 使用하였다. 모든 rat는 TEA를 注射하기 약 12시간前부터 絶食시켰으나 물만은 自由로 마실 수 있게 하였다.

**<sup>14</sup>C-TEA의 血漿中 濃度의 時間的 推移**—에틸로 가볍게 마취되어 있는 rat의 체중을 측정한 후 4다리를 실로 묶어 背位固定하였다. 左側의 大腿動脈 및 大腿靜脈에 PE-50(內徑 0.58mm, 外徑 0.965mm, Intramedic 社製)의 polyethylene tube를 cannulation한 후, 眼科用黑系 No. 1(夏目工業, 東京)으로 묶었다. 切開部位는 眼科用黑系 No. 4(夏目工業)로 縫合하였다.

著者에 의해 報告된 他연구들<sup>26-28)</sup>을 併行하기위하여 本연구와는 直接관련이 없는 輸尿管(ureter) cannulation을 行하고 大腿정맥카누레를 통하여서는 iulin-mannitol液을 等速注入하였다.

約 30分間 等速注入하고나서 infusion pump(Microfeeder, Frue Science Co. Ltd.)를 감시 멈추고 大腿靜脈카누레를 통하여 <sup>14</sup>C-TEA液(Table II)을 rat體重 kg當 2ml(=8mg/kg)의 dose로 신

Table I-Induction of experimental renal failure.

E.R.F.	Dose(/kg)	Rx.	Admin. volume(/kg)	Time(hr)
Control	—	—	—	—
Glycerol	5ml	50%(saline)	10ml, s.c.	24
Folate	50mg	5%(0.3M-Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> )	5ml, i.v.	24
Uranium	5mg	0.5%(saline)	1ml, i.v.	24×5
Salicylate	4g	160%(saline)	2.5ml, i.v.	24×2
Gentamicin	40mg/day	0.8%(saline)	5ml×7, i.v.	24

**Table II**-Composition of <sup>14</sup>C-TEA solution.

Tetraethylammonium bromide	400mg
<sup>14</sup> C-Tetraethylammonium bromide (4.2mCi/mmol)	6ml
Sodium chloride	900mg
Water to fill	100ml

속히 注入하고, 카누레 tube內的 잔류 TEA액을 소량의 생리식염수로 밀어 넣은 다음, 재빨리 카누레를 pump에 再連結하고 infusion(3ml/hr의 speed로)을 再開하였다.

<sup>14</sup>C-TEA를 투여한 후 5, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 80, 100, 140, 180, 210 및 240분에 約 120 μl의 血液을 大腿動脈의 카누레로부터 microtube(MT-5)에 sampling하여 곧바로 3,000rpm으로 1분간 원심분리(Beckmann社의 microfuge)한 다음, 上澄의 血漿 50μl를 取해 液體 scintillation用 바이알에 넣고 신틸레이션용 카테일 10ml와 잘 混和한 후 신틸레이션 카운터(Tri-carb liquid scintillation spectrophotometer, Packard Instruments Corp., Model 3255, Downers Grove, IL.)에 넣어 <sup>14</sup>C-TEA의 cpm을 측정하였다. 採血後의 카누레內的 殘血은 heparin-생리식염수液(heparin 約 100IU) 소량으로 動脈內에 밀어 넣었다. <sup>14</sup>C-TEA의 cpm을 dpm으로 換算할 때 필요한 測定 效率은 外部標準 channel 比法을 써서 구하였다.

TEA의 分布容積(Vd<sub>ss</sub>)의 計算—各 腎障害 rat에 있어서 TEA의 血漿中 濃度의 時間的 推移는 SALS program<sup>29)</sup>을 써서 2 또는 3-compartment model의 式에 best fitting시켰다. 2 또는 3-compartment model의 式을 一般的으로 通用되는데로 各各

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \dots \dots \dots Eq. 1, \quad \text{또는}$$

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Pe^{-\gamma t} \dots \dots \dots Eq. 2$$

로 定義하고 2-compartment일 경우의 Vd<sub>ss</sub>는

$$Vd_{ss} = \text{Dose} \cdot (A/\alpha^2 + B/\beta^2 + C/\gamma^2) / (A/\alpha + B/\beta + C/\gamma)^2 \dots \dots \dots Eq. 3$$

3-compartment일 때의 Vd<sub>ss</sub>는

$$Vd_{ss} = \text{Dose} \cdot (A\beta^2 + B\alpha^2) / (A\beta + B\alpha)^2 \dots \dots \dots Eq. 4$$

로 求하였다.

統計處理—對照群과의 差의 有意性(significance)檢定은 Student's t test를 사용하였다.

**實驗 結果 및 考察**

腎障害와 TEA의 濃度—時間曲線—本研究에서 채택한 5種의 腎障害모델의 妥當性에 대해서는 이미 前報<sup>26-28)</sup>에서 보고한 바 있다. 對照群 및 5種의 실험적腎障害群에서의 TEA의 經時的 濃度 推移는 Fig. 1과 같았다. 이로부터 腎障害에 의해 TEA의 尿中排泄이 지연되어 對照群보다 높은 血漿中 濃度가 長시간 유지되고 있음을 알 수 있었다.

血漿中 濃度推移를 SALS<sup>29)</sup>로 最適化해 본 결과 對照群 및 glycerol腎障害群의 血漿中 濃도 推移는 3-compartment의 式, 즉 Eq. 2에 best fit되었고 나머지 4種의 腎障害群의 경우는 2-compartment의 式 즉 Eq. 1에 best fit 되었다.

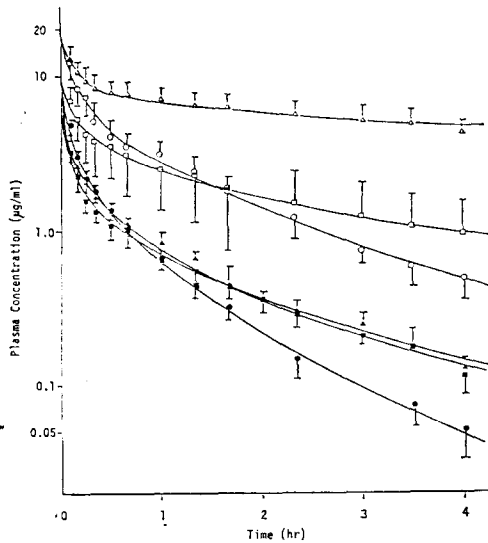


Fig. 1-Influence of experimental renal failure on plasma decline of TEA in rats following *i.v.* injection of 8mg/kg. Solid lines were calculated by SALS<sup>29)</sup> on 3-compartment model in control (●) and glycerol (○)-treated rats, and on 2-compartment model in folate (□), salicylate (■), uranium (△), and gentamicin (▲)-treated rats. Each points represents the Mean  $\pm$  S.E. of 3-6 rats.

腎障害와 藥物速度論的 Parameter—上記 fitting法에 따른各式에서의  $A, B, P, \alpha, \beta, \gamma$  및  $Vd_{ss}$ 를 정리하여 Table III에 보였다.  $Vd_{ss}$ 의 계산은 對照群 및 glycerol 腎障害群에 대해서는 Eq. 4에 따라, 나머지 4種의 腎障害群에 대해서는 Eq. 3에 따라 계산하였다.

glycerol 腎障害群과 우라닐 腎장해群의  $Vd_{ss}$ 는 對照群에 比하여 有意性있게 감소하였다. 또한 glycerol 腎장해群에 있어서의  $B$  및  $P$ 값도 對照群에 比하여 有意性있게 變化하였다. folate, salicylate, uranium 및 gentamicin 腎장해群에서는 對照群 및 glycerol 腎장해群(3-compartment)과 달리 2-compartment에 fitting되었으므로各 parameter의 有意性 있는 變化여부는 Table III에서 論하지 않았다.

腎장해와 分布容積變化—glycerol 또는 우라닐 腎장해群의 例에서 보는 바와 같은  $Vd_{ss}$ 의 감소

Table III—Pharmacokinetic parameters of TEA in the rats of experimental renal failure<sup>†</sup>.

	Control <sup>a)</sup>	Glycerol <sup>a)</sup>	Folate <sup>b)</sup>	Salicylate <sup>b)</sup>	Uranium <sup>b)</sup>	Gentamicin <sup>b)</sup>
$A$	9.71 (2.57)	70.20(32.44)	7.26 (1.88)	3.72 (0.63)	17.63 (3.87)	4.53 (1.38)
$B$	2.04 (0.44)	4.94* (0.80)	4.01 (1.43)	1.25 (0.25)	8.38 (1.46)	1.52 (0.25)
$P$	1.24 (0.18)	4.73* (1.73)	—	—	—	—
$\alpha$	0.299(0.073)	0.425(0.113)	0.157(0.029)	0.115(0.008)	0.210(0.045)	0.113(0.032)
$\beta$	0.049(0.009)	0.037(0.003)	0.010(0.002)	0.010(0.001)	0.003(0.001)	0.011(0.000)
$\gamma$	0.015(0.002)	0.010(0.001)	—	—	—	—
$Vd_{ss}$ <sup>c)</sup>	2115.7(210.8)	954.6*(370.2)	1671.2(351.3)	2906.2(538.3)	525.8** (90.7)	2752.9(734.3)

a) fitted to  $C=Ae^{-\alpha t}+Be^{-\beta t}+Pe^{-\gamma t}$  by SALS.<sup>29)</sup>

b) fitted to  $C=Ae^{-\alpha t}+Be^{-\beta t}$  by SALS.<sup>29)</sup>

c) ml/kg of body weight.

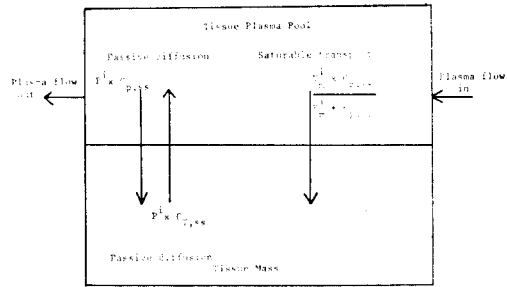
\*  $p < 0.05$ ,

\*\*  $p < 0.001$ .

† Each data represents the Mean  $\pm$  S.E. of 3-6 rats.

원인에 대해선 1) TEA와 血漿단백과의 結合증가에 의한 free TEA 농도의 감소, 또는 2) TEA와 組織과의 結合率감소, 또는 3) TEA 輸送系(血漿→組織細胞)의 障害 등을 우선 想定할 수 있다. 그러나 本연구에서의  $Vd_{ss}$ 는 血漿濃도를 基準으로 한 分布容積이기 때문에 TEA의 血球分配<sup>30)</sup> 變化는 고려할 필요가 없다. 위의 1~3)항 중에서 우선 1)項은 緒論에서도 언급했듯이 腎장해는 일반적으로 血漿중의 自由型 藥物(free drug)의 농도를 증가시키는 것이 일반적<sup>1,4~5)</sup>인데다가, 특히 TEA는 血漿단백과 結合하지 않는 性質<sup>6)</sup>을 갖고 있는 藥物인 바, 예컨대 尿酸 腎장해시의  $Vd_{ss}$ 가 1/4로 감소한 사실을 설명하기 위해 TEA의 단백질結合%가 0에서 75%로 格증하였으리라 추정하는 것은 그 타당성이 매우 疑박하리라 생각된다. 그러나, 그 可能性조차 排除할 수는 없으므로 追後 확인해 두어야 할 사항이라고 본다. 다음, 2)項에 대해서는 건강한 rat의 tissue homogenate에 결합하는 TEA의 양이 무시해도 좋을만큼 적다는 사실<sup>30)</sup> 하나만으로도 그 可能性이 부정된다. 마지막으로 3)項에 대해서는 Mintum등의 擔體輸送說<sup>30)</sup>을 근거로 고찰해 보기로 한다. 그들은 Fig. 2에서 보는 바와 같이 血漿→組織에 로의 TEA 分布과정에 單純擴散과 더불어 擔體輸送이 關與하고 있으며, 組織→血漿에 로의 과정에는 单纯확산만이 關與하고 있다고 하였다.

Fig. 2-Schematic illustration of TEA transport. (Repictured from reference 30 with minor modification). For abbreviations, see text.



이 說에 따라 定常狀態에 있어서 TEA의 血漿-組織間 分布比  $R$ 을 求해보면 Eq. 5와 같이 된다.<sup>31)</sup>

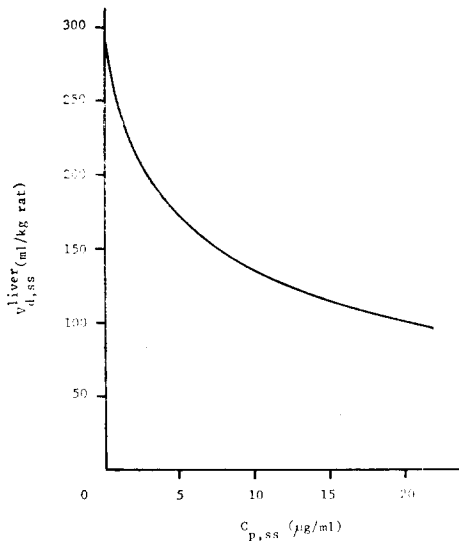
$$R^i = \frac{C_{T,ss}^i}{C_{P,ss}^i} = 1 + \frac{V_m^i}{P^i \cdot (K_m^i + C_{P,ss}^i)} \dots \dots \dots \text{Eq. 5.}$$

여기에서  $C$ 는 농도( $\mu\text{g/ml}$ ),  $t$ 는 조직,  $ss$ 는 定常狀態,  $p$ 는 혈장,  $P$ 는 單純擴散系의 透過速度定數(diffusional permeability;  $\text{ml/min}$ ),  $V_m$ 은 擔體수송계의 最大수송속도(maximum transport velocity;  $\mu\text{g/ml}$ ),  $K_m$ 은 담체수송계의 半포화농도(half-saturation concentration;  $\mu\text{g/ml}$ )를, 그리고  $i$ 는 任意의  $i$ 라는 조직을 의미한다. 따라서  $i$ 라는 조직에 있어서의 TEA의 分포용적( $Vd_{ss}^i$ )는 조직의 實容積( $M^i$ )과  $R^i$ 의 곱으로 나타낼 수 있다.

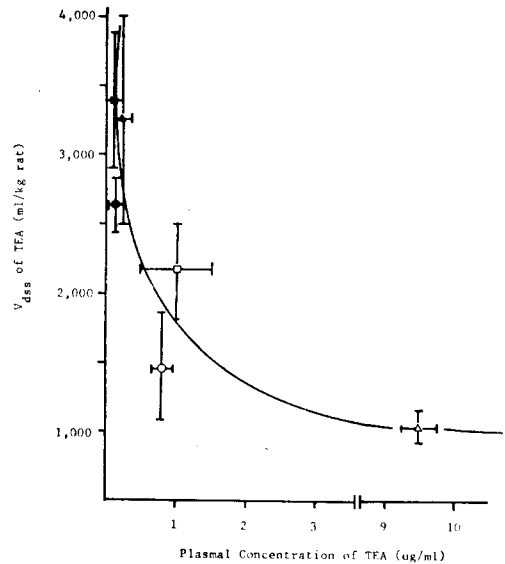
$$Vd_{ss}^i = M^i \times R^i = M^i \cdot \left\{ 1 + \frac{V_m^i}{P^i \cdot (K_m^i + C_{P,ss}^i)} \right\} \dots \dots \dots \text{Eq. 6.}$$

Eq. 6을 보면  $C_{P,ss}$ 가  $K_m^i$ 에 비해 무시 못할 정도로 커짐에 따라  $Vd_{ss}^i$ 가  $C_{P,ss}$ 의 영향을 받을 수 있다.

定常狀態에 있어서 TEA의 조직분포의 主要부분을 차지하고 있는 肝臟<sup>30)</sup>에 대하여  $Vd_{ss}^i$ 와  $C_{P,ss}$ 와의 關係를 simulation해 보면 Fig. 3과 같다. 여기에서  $V_m^i$ ,  $P^i$ ,  $K_m^i$  및  $M^i$ 값은 문헌<sup>30)</sup>



**Fig. 3**-Theoretical relationship between  $C_{p,ss}$  and  $V_{d,ss}$  of TEA in the liver. Eq. 6 was considered as the theoretical base.  $V_{d,ss}$  was standardized for the 1kg of body weight of the rat. Values of  $M$ ,  $V_m$ ,  $P$  and  $K_m$  were taken from reference 30 and were 48.4ml, 75.0 $\mu$ g/min, 2 $\mu$ g/min and 3.0 $\mu$ g/ml, respectively.



**Fig. 4**-Relationship of plasma concentration of TEA at 4hr after the injection (8mg/kg rat) and  $V_{d,ss}$  of TEA in intact and experimental renal failure-rats. Data are presented as mean $\pm$ S.E. of 3-6 experiments. Solid line means the gross tendency of  $V_{d,ss}$ . For symbols, see Fig. 1.

를 그대로 사용하였으며  $C_{p,ss}$  값은 Fig. 1의 TEA의 혈장중 농도를 cover할 수 있게 0에서 20 $\mu$ g/ml 사이에서 변동시켰다.

Fig. 3에서 보는 바와 같이  $C_{p,ss}$ 가 커짐에 따라  $V_{d,ss}$ 는 걸보기 指數함수의으로 감소하였다. 다른 조직에 대해서도 同一한 패턴의 곡선이 얻어지는 사실(本稿에서는 생략함)로부터, TEA의 全身에의 分布용적은 단백질결합이라든지 조직결합의 변화없이도 대체로 Fig. 3과 같은 pattern의 감소를 나타낼 것으로 예상되었다.

따라서 이번에는 본 연구에서 實測한  $V_{d,ss}$ 와 그때의 血漿中 농도와의 관계를 Fig. 4에 plot하여 Fig. 3과 비교하여 보았다.

Fig. 4의 模軸에는  $C_{p,ss}$  대신에 TEA投與 4시간째의 혈장중 농도를 plot하였다. Fig. 4의 實測値가 Fig. 3의 理論的 推定値와 적어도 그 pattern에 있어서 一致하는 사실로 미루어 보아 glycerol 또는 우라늄 腎장해에 의한  $V_{d,ss}$ 의 감소는 腎排泄장해 $\rightarrow$ 높은 혈장중농도 $\rightarrow$ 조직에로의 輸送과정에 있어서의 담체 포화라는 論理로 어느정도 설명할 수 있으리라 생각된다.

또한 TEA의 조직분포과정에 관여하는 carrier의  $K_m$ (例컨대 肝에서는 3.0 $\mu$ g/ml)은 TEA의 細尿管分泌(renal tubular secretion)系의  $K_m$ (적어도 1g/ml이상임이 증명되었음<sup>26-28</sup>)과는 달리 매우 작다고 추정된다. 그리고 實測의  $V_{d,ss}$ (Fig. 4)가 肝에서의 推定値(Fig. 3)보다 매우 큰 사실로 미루어 보아 TEA는 근육, 腎臟등의 他조직에도 擔體輸送系를 통하여 능동적으로 분포되며, 그때의  $K_m$  역시 매우 작은 값이 될 것으로 추정된다.

이와같은 TEA의 성질로 보아, 擔體수송계를 통하여 조직에 분포되는 염기성 약물들<sup>32-35)</sup>(예컨대, cimetidine)의 體內속도론을 고전적인 compartment 理論에 fitting하는 것에는 論理上 다소의 무리가 있다고 보여진다. 또한 이러한 약물들을 腎障害 환자에게 投藥코자 할 때는 腎 clearance의 감소와 함께 分布용적의 변화도 고려하여 투여用量 또는 投藥간격을 적절히 修正<sup>36)</sup>하지 않으면 안되리라 생각된다.

### 結 論

어떤 腎장해의 rat群에서는 TEA의 分布용적이 정상시보다 有意性있게 감소하였다. 그 원인은 TEA와 혈장단백, 또는 TEA와 조직과의 결합이 변화하였기 때문이라기 보다, 尿排泄장해로 인한 높은 혈중농도에 의해 血漿→組織에의 담체수송계가 포화되었기 때문으로 사료되었다.

本 研究를 指導해주신 東京大學 藥學部 花野 學 教授께 感謝드린다.

### 文 獻

1. A.P. Van Peer, F.M. Belpaire, M.T. Rossel, and M.G. Bogaert, Distribution of antipyrine, phenylbutazone and phenytoin in experimental renal failure. *Pharmacol.*, **22**, 139 (1981).
2. A. Van Peer, F. Belpaire, and M. Bogaert, Pharmacokinetics of drugs in rabbits with experimental acute renal failure. *Pharmacol.*, **17**, 307 (1978).
3. 伊藤智夫, 病態時における 藥物體內動態の 生理學的 藥物速度論, 修士論文, 東京大學藥學部(1981).
4. A.P. Van Peer, F.M. Belpaire, and M.G. Bogaert, Binding of drugs in serum, blood cells and tissue of rabbits with experimental acute renal failure. *Pharmacol.*, **22**, 146 (1981).
5. M. Gibaldi, Drug distribution in renal failure. *Am. J. Med.*, **62**, 471 (1977).
6. B. Rennick, and A. Farah, Studies on the renal tubule transport of TEA ion in the dog. *J. Pharm. Exp. Ther.*, **116**, 287 (1956).
7. H.G. Preuss, Tubular function in experimental acute tubular necrosis in rats. *Kid. Int.*, **10**, S51 (1976).
8. R. Carrol, K. Kovacs, and E. Tapp, The pathogenesis of glycerol induced renal tubular necrosis. *J. Pathol. Bacteriol.* **89**, 573. (1965).
9. C. C. Westenfelder, G.J. Arevalo, P.W. Crawford, P. Zerwer, R.L. Baranowski, F.M. Birch, W.R. Earnest, R.K. Hamburger, R.D. Coleman, and N.A. Kurtzman, Renal tubular function in glycerol-induced acute renal failure. *Kid. Int.*, **18**, 432 (1980).
10. U. Schmidt, and U.C. Dubach, Acute renal failure in the folate-treated rat: Early metabolic changes in various structure of the nephron., *Kid. Int.*, **10**, S39 (1976).
11. U. Schmidt, J. Torhorst, M. Huguenin, and U.C. Dubach, Acute renal failure after folate: Na-K-ATPase in isolated rat renal tubule., Ultramicrochemical and clinical studies. *Eur. J. Clin. Invest.*, **3**, 169 (1973).
12. G. Ayer, U. Schmidt, and B. Truniger, Intrarenal hemodynamics in two different models of acute renal failure., *Proc. 5th Int. Congr. Nephrol.* (Mexico, 1972), pp.165.
13. G.E. Schubert, Folic acid-induced acute renal failure in the rat: Morphologic studies. *Kid. Int.*, **10**, S46 (1967).
14. H.G. Peuss, F.R. Weiss, R.H. Janicki, and H. Goldin, Studies on the mechanism of folate-induced growth in rat kidneys. *J. Pharm. Exp. Ther.*, **180**, 754 (1972).
15. I.C. Calder, C.C. Funder, C.R. Green, K.N. Ham, and J.D. Tange, Comparative nephrotoxicity of aspirin and phenacetin derivatives. *Brit. Med. J.*, **4**, 518 (1971).
16. F.A. Carone, and W.G. Spector, The suppression of experimental proteinuria in the rat by compounds that inhibit increased capillary permeability. *J. Pathol. Bacteriol.*, **80**, 55 (1960).
17. R.C. Blantz, and K. Konnen, The mechanism of acute renal failure after uranyl nitrate. *J. Clin. Invest.*, **55**, 621 (1975).

18. A.P. VanPeer, and F.A. Belpaire, Hepatic oxidative drug metabolism in rats with experimental renal failure. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **228**, 180 (1977).
19. S.A. Bencosme, R.S. Stone, H. Latta, and S.C. Madden, Acute tubular and glomerular lesions in rat kidneys after uranium injury. *A.M.A. Arch. Path.*, **69**, 122 (1960).
20. F.C. Luft, G.R. Aronoff, A.P. Evan, B.A. Connors, M.H. Weinberger, and S.A. Kleit, The renin-angiotensin system in aminoglycoside-induced acute renal failure. *J. Pharm. Exptl. Ther.*, **220**, 433 (1982).
21. J.C. Kosek, R.I. Mazze, and M.J. Cousins, Nephrotoxicity of gentamicin. *Lab. Invest.*, **30**, 48 (1974).
22. D.G. Houghton, M. Hartnett, M.C. Boswell, G. Porter, and W. Bennett, A light microscopic analysis of gentamicin nephrotoxicity in rats. *Am. J. Pathol.*, **82**, 589 (1976).
23. N. Schor, Ichikawa, H.G. Rennke, J.L. Troy, and B.M. Brenner, Pathophysiology of altered glomerular function in aminoglycoside-treated rats. *Kid. Int.*, **19**, 288 (1981).
24. G.K. Kaloyanides, and E.P. Munoz, Aminoglycoside nephrotoxicity. *Kid. Int.*, **18**, 571 (1980).
25. W.M. Bennet, C.E. Plamp, D.N. Gilbert, and G.A. Porter, Kinetics of gentamicin uptake in rat cortical slices and the effect of aminoglycoside pretreatment on the transport of para-aminohippurate and N-methylnicotinamide., in *Nephrotoxicity* edited by J.P. Fillastre, New York, Masson publishing USA Inc., pp.143-156. (1978).
26. C.K. Shim, Y. Sawada, T. Iga, and M. Hanano, Prediction of renal tubular secretion of renal tubular secretion of tetraethylammonium bromide by use of endogenous N<sup>1</sup>-methylnicotinamide in the rat. *J. Pharm. Dyn.*, **5**, 534 (1982).
27. C.K. Shim, Y. Sawada, T. Iga, and M. Hanano, Estimation of renal secretory function for organic cationic drugs by endogenous N<sup>1</sup>-methylnicotinamide in rats of experimental renal failure. *Am. J. Physiol.*, (Submitted).
28. 沈昌求, 澤田康文, 伊賀立二, 花野 學, 内因性 N<sup>1</sup>-methylnicotinamideによる, 鹽基性 薬物の 腎分泌クリアランスの豫測—腎障害ラットを用いて—, 第14回 薬物代謝と 薬效・毒性シンポジウム(日本・福岡)要旨集, 1982.
29. N. Nakagawa and Y. Koyanagi, "SALS, a computer program for statistical analysis with least square fitting," Library program of the University of Tokyo Computer Center, Tokyo, Japan, (1978).
30. M. Mintum, K.H. Himmelstein, R.L. Schroder, M. Gibaldi, and D.D. Shen, Tissue distribution kinetics of tetraethylammonium ion in the rat. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **8**, 373 (1980).
31. 沈昌求, 内因性 N<sup>1</sup>-methylnicotinamideによる鹽基性薬物の腎分泌クリアランスの豫測, 博士論文, 東京大学 薬学部 (1982).
32. B.R. Rennick, Renal tubule transport of organic cations. *Am. J. Physiol.*, **240**, F83 (1981).
33. I.M. Weiner, Transport of weak acids and bases., *Handbook of Physiology* (Berliner R.W. and Orloff. J. eds.), Washington, D.C., American Physiology Society, (1970).
34. I.M. Weiner, and L. Roth, Renal excretion of cimetidine. *J. Pharmacol. Exptl. Ther.*, **216**, 516 (1981).
35. P.K. Narang, J. Adir, J. Josselson, A. Yacobi, and J. Sadler, Pharmacokinetics of bretylium in man after intravenous administration. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **8**, 363 (1980).
36. 沈昌求, 疾患時の 薬物投與計劃, 腎障害時の 投薬計劃修正, 서울藥師會誌, **7**, 34(1982).