

Nifedipine의 개 腎臟機能에 미치는 影響

高 錫 太·殷 鍾 瑩

조선대학교 약학대학

(Received July 25, 1987)

Effect of Nifedipine on Renal Function in Dogs

Suk Tai Ko and Chong Young Eun

College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 500, Korea,

Abstract—This study was performed in order to investigate the effect of nifedipine, a vasodilating drug which acts through calcium antagonism, on renal function using mongrel dog. Nifedipine, when given interavenously in doses ranging from 1.5 to 5.0 μ g/kg, elicited diuresis along with less changes of glomerular filtration rate and significant increases of renal plasma flow, so that the filtration fraction (FF) decreased significantly, at the same time both osmolar and free water clearances increased, and amount of sodium, potassium and calcium excreted in urine increased significantly. Nifedipine, when infused into a renal artery in doses from 0.05 to 0.15 μ g/kg/min, exhibited identical responses to the actions of intravenous nifedipine except significant increase of glomerular filtration rate and no change of FF, which was confined only to the infused kidney. The renal action of nifedipine into a renal artery were not influenced by renal denervation, decreased significantly by ouabain, Na⁺-K⁺-ATPase inhibitor, which was given into a renal artery. Nifedipine infused into a renal artery in dog pretreated with propranolol i.v. produced diuresis associated with the increase of electrolytes excretion by reduction of electrolyte reabsorption and with no changes of glomerular filtration rate and renal plasma flow. Thus, it is concluded that nifedipine infused into a renal artery produces diuretic action along with both improvement of hemodynamics and inhibition of electrolytes reabsorption, which may be related to sympathetic β -receptor or Na⁺-K⁺-ATPase activity because the action of nifedipine in kidney is blocked by propranolol or ouabain.

Ca²⁺길항제로 알려진 nifedipine은 Ca²⁺길항작용을 통한 혈관확장작용을 내는 약물¹⁾로서 사람이나 동물에서 항고혈압작용을 가지고 있으며^{2,3)} 그 기전은 불명하나 말초확장에 기인되는 것으로 알려져 있다. 또한 nifedipine의 신장에 대한 이노작용이 고혈압환자에서 관찰된 바 있으며⁴⁾ 이의 기전은 실험적인 신장의 자율적 혈관수축 Ca²⁺을길항제가 차단하였다는 보고⁵⁾와 Ca²⁺길항제의 일종인 verapamil이 적출 주입백서신장실험에서 ouabain에 의한 신혈관수축을 차단하였다⁶⁾는 사실에서 신혈관 확장에 그 원인이 있는 것으로 추정되었다. 한편 verapamil을 비롯하여 methoxyverapamil, diltiazem, felopidine과 같은 Ca²⁺길항제의 신장에 대한 연구가 심장에 관한

효과의 연구와 함께 추구되기도 하였는데 verapamil은 개에서 노량과 노중 Na⁺의 배설량이 일시적 감소후에 증가하였다⁷⁾는 보고와 diltiazem은 사람에서 신장의 혈류역학적 변화없이 직접적 신세뇨관에서 Na⁺의 재흡수 억제에 의한 노량증가, Na⁺배설이 증가하였다^{8,9)}는 보고가 있다. Methoxyverapamil¹⁰⁾도 백서에서 diltiazem과 같은 작용이 있는 것을 확인한바 있다. Nifedipine과 구조가 유사한 felopidine은 정상백서에서 신내혈류역학적 변화없이 원위세뇨관 및 집합관에서 Na⁺ 및 수분의 재흡수억제에 의하여 이노작용, Na⁺배설 촉진작용을 나타내었으나 K⁺의 재흡수나 배설에는 영향을 미치지 못하였다고 한다.¹¹⁾ Nifedipine은 혈압의 하강에도 불구하고

수분, Na^+ 및 Cl^- 의 배설이 증가하나 K^+ 은 증가하지 않으며 신혈류량이나 사구체여과율에 하등의 영향이 없는 것으로 알려져 있어 Ca^{2+} 길항제의 이노작용이 신세뇨관 작용에 의하여서만 일어나는 것으로 알려져 있으나 적출백서신장에서 *nifedipine*은 사구체여과율은 변화가 없으며 filtration fraction(FF)의 감소와 뇨중 Na^+ 및 K^+ 의 배설증가를 수반하는 이노작용이 나타나 혈류역학적 개선에 의하는 것으로 보고되어지고 있다.¹¹ 이와 같이 *nifedipine*의 신장작용기전이 불명할 뿐 아니라 신장내 Ca^{2+} 수송에 어떤 영향을 미치는가도 알려진바 없으므로 *nifedipine*의 신장에서의 이노작용기전을 분명히 하고 나아가 腎內의 Ca^{2+} 수송에 대한 *nifedipine*의 작용을 추구하기 위하여 개를 이용하여 본실험을 하였다.

실 험 방 법

사용한 약물—Creatinine anhydrate(Sigma), PAH(Sigma), propranolol HCl(I.C.I), ouabain $8 \text{ H}_2\text{O}$ -(Sigma), *nifedipine* anhydrous(Sigma)등으로 *nifedipine* anhydrous(mol, wt, 346.3)은 absolute alcohol로 $600 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 stock soln.을 만들어 두었다가 사용시 0.9%생리수로 100배 이상 희석하여 사용하였고 다른 약물은 0.9%생리수로 용해시켜 사용하였다.

동물실험—실험동물은 체중 9.0~14.0kg의 자웅잡견을 사용하였으며 실험전일부터 단식시켰으나 물은 자유로히 취하도록 하였다. 마취는 pentobarbital sodium을 $35 \text{ mg}/\text{kg}$, i.v.로 투여하였으며 필요에 따라 추가 투여하였다.

마취된 개는 동물고정대에 배위로 고정한다음 호흡을 용이하게 하기 위하여 endotracheal tube를 기도내에 삽입고정하였으며 주입액의 주입과 정맥내의 약물투여는 상지정맥을 통하여 peristaltic pump를 이용하여 시행하였다. 집뇨는 마취된 개를 정중절개로 개복하여 양측 수뇨관에 삽입고정한 polyethylene관을 통하여 하였다. 한쪽 신동맥에 약물을 주입하는 경우에는 양측 수뇨관에 polyethylene관을 삽입고정하여 양측을 따로따로 集尿토록 한 다음 개를 측외

로 재고정하고 좌측절개하여 좌측 신동맥을 노출시켜 구상으로 구부린 23gauge 주사침을 polyethylene관으로 Harvard주입 pump와 연결한 후 신동맥내 穿刺 삽입하여 $18 \text{ ml}/\text{hr}$ 의 속도로 0.9%생리수를 주입하여 주사침이 막히지 않도록 하였다가 약액과 교환하여 약물을 투여하였다.

한쪽 腎신경제거는 Elsa등¹²⁾의 방법에 따라 좌측절개로 좌측신장을 노출한 후, 腎 pedicle주위의 조직을 분리한 다음, 육안으로 확인할 수 있는 신경을 전부 절단하고 무수 alcohol로 만든 10% phenol 용액을 흡백 적신 탈지면으로 얽은 막(aventitia)을 완전히 벗긴 신동맥의 주위를 약 20분동안 피복함으로써 신장신경을 제거하였다. 10% phenol을 적신 탈지면의 피복이 끝난 뒤에는 0.9% 생리식 염수로 신장 pedicle 주위를 여러번 세척 하였다. 이어 腎신경제거후에는 신동맥의 지나친 경축 때문에 감뇨현상이 나타나는 경우가 있는데 이런 동물은 실험에서 제외시켰다.

Clearance-물질(creatinine, PAH)은 일정한 혈중 농도에 일시에 도달하도록 초회량을 투여한 후, 곧이어 뇨중에 배설되는 만큼 정맥내의 주입액에 첨가하여 일정한 혈중농도를 유지토록 하였으며 매 clearance중간에 股동맥에 미리 삽입고정한 후 heparine-saline으로 채워둔. polyethylene 관을 이용하여 채혈하고 곧 원침하여 분리한 혈장을 냉장고에 보관하였다가 뇨와 함께 분석에 사용하였다.

혈압의 측정은 한쪽 股동맥압을 manometer를 통하여 kymography상에 표기하였다.

Creatinine의 정량적 분석은 phillips의 방법¹³⁾에, PAH(P-aminohipuric acid)는 Smith 등의 방법¹⁴⁾에 따랐으며 Na^+ 과 K^+ 은 flame photometer로, Ca^{2+} 은 absorption spectrophotometer로 osmolarity는 osmometer로 측정하였다.

통계적 유의성 검토는 대조值로 부터의 변동을 Student's paired "t" test로 하였다.¹⁵⁾

실 험 결 과

정맥내의 *nifedipine*의 신장작용—주입액을 일

정시간 주입한 후 뇨량의 유출량이 일정하게 되었을때 10분간격으로 2期の 대조기후에 nifedipine을 투여하여 나타난 결과를 nifedipine 투여 전치와 비교검토하였다. Table I은 nifedipine 1.5 μ g/kg i.v.로 투여한 실험 6例를 종합한 것이다.

뇨량을 보면 對照値는 3.31 ± 0.23 (Mean \pm S.E.)에서 nifedipine 첫 1期에 3.80 ± 0.36 ml/min, 제 2期에 3.68 ± 0.29 ml/min, 제 3期에서는 3.60 ± 0.24 ml/min로 증가하였으며 이 증가현상은 크지는 않지만 통계적 유의성을 나타냈다. 이때의 신장기능의 변화를 보면 사구체여과율(C_{Cr})은 유의성을 관찰할 수 없었으며 신혈류량(C_{PAH})은 제 3期에서만 C_{osm} 와 뇨중 Na의 배설량(E_{Na})은 제 1期에서만 증가하였고 뇨중 K^+ 의 배설량(E_K)은 全期에 걸쳐 증가하였다.

신세뇨관에서의 Na^+ 재흡수율(R_{Na})은 제 1期에서만 K^+ 의 재흡수율(R_K)은 全期에 걸쳐 감소하였다. E_{Ca} 나 FE_{Ca} 의 유의성인 변화를 발견할 수 없었다.

Table II는 nifedipine의 양을 증가하여 5.0 μ g/

kg i.v.로 투여한 6例의 실험을 종합한 것이다.

여기에서 보는 바와 같이 뇨량의 증가 현상이 nifedipine 1.5 μ g/kg, i.v.때에 비하여 뚜렷하였으며 C_{Cr} 는 유의성인 변화가 없었으나 C_{PAH} 는 유의성인 증가를 나타내었고 여과율(filtration fraction= $F.F$)는 全期에 걸쳐 유의성인 감소를 나타내었다. 나아가 C_{osm} , E_{Na} , E_K 은 全期에 걸쳐 유의성인 증가를 나타내었고 그러나 R_{Na} 는 첫期에서만 감소하였다. Nifedipine 5.0 μ g/kg, i.v.에서는 뇨중 Ca^{2+} 의 배설량(E_{Ca})과 뇨중배설률(FE_{Ca})이 全期에 걸쳐 유의성인 증가를 나타내었다.

Nifedipine의 양을 증량하여 15.0 μ g/kg, 50 μ g/kg i.v.에서는 뇨량을 비롯 C_{Cr} 및 C_{PAH} 의 감소와 더불어 신장의 전기능이 억제되었음을 관찰할 수 있었다.

Table III은 nifedipine 50 μ g/kg, i.v.로 투여 2例中 한例를 나타낸 것이다. Nifedipine 투여후 뇨량이 3.80, 3.90 ml/min의 대조치에서 2.20, 1.30 ml/min로 감소하였으며 C_{Cr} 와 C_{PAH} 도 뚜렷하게 감소하였을 뿐 아니라 E_{Na} 와 E_K 의 감소와

Table I—Effect of nifedipine, 1.5g/kg, i.v. on renal function of dog.

	Control	0'—10'	10'—20'	20'—30'
Vol(ml/min)	3.31 ± 0.23	$3.80 \pm 0.36^*$	$3.68 \pm 0.29^*$	$3.60 \pm 0.24^*$
Ccr(ml/min)	41.1 ± 3.96	42.1 ± 3.81	41.2 ± 3.87	42.0 ± 3.68
C_{PAH} (ml/min)	94.2 ± 11.84	98.8 ± 10.10	101.6 ± 13.20	$102.8 \pm 12.70^*$
FF(%)	44.1 ± 2.45	$42.6 \pm 2.20^*$	$41.8 \pm 2.05^*$	$41.2 \pm 2.08^*$
C_{osm} (ml/min)	3.96 ± 0.50	$4.38 \pm 0.57^*$	4.11 ± 0.42	4.07 ± 0.38
C_{H_2O} (ml/min)	-0.66 ± 0.47	-0.58 ± 0.50	-0.41 ± 0.44	-0.45 ± 0.45
E_{Na} (μ Eq/min)	478.8 ± 79.30	$532.4 \pm 78.75^*$	527.3 ± 67.93	503.3 ± 63.64
R_{Na} (%)	91.9 ± 1.26	$91.0 \pm 1.27^*$	91.3 ± 1.14	91.5 ± 1.03
E_K (μ Eq/min)	30.6 ± 1.84	$34.7 \pm 2.21^*$	$35.5 \pm 1.86^*$	$35.1 \pm 1.81^*$
R_K (%)	83.1 ± 1.27	$81.4 \pm 1.47^*$	$80.3 \pm 1.60^*$	$80.7 \pm 1.11^*$
E_{Ca} (μ Eq/min)	2.21 ± 0.54	2.54 ± 0.67	2.26 ± 0.54	2.22 ± 0.53
FE_{Ca} (%)	1.30 ± 0.25	1.32 ± 0.36	1.38 ± 0.27	1.33 ± 0.24

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Abbreviation; Vol. is urine flow rate. Ccr and C_{PAH} are clearances of creatinine and PAH, indicating the glomerular filtration rate and renal plasma flow, resp. FF: filtration fraction, as calculated from $C_{Cr}/C_{PAH} \times 100$. C_{osm} and C_{H_2O} are clearances of osmolar substances and free water, resp. E_{Na} , E_K and E_{Ca} are excretory rate of sodium, potassium and calcium in urine, resp. R_{Na} , R_K are reabsorption rate in tubules, resp. FE_{Ca} is fractional excretion of filtered calcium, as calculated from $E_{Ca}/(P_{ca} \times C_{Cr}) \times 100$. Significance of paired differences from control periods were tested with Students "t" test. *= $P < 0.05$, **= $P < 0.01$, ***= $P < 0.001$.

Table II—Effect of nifedipine, 5.0 μ g/kg, i.v. on renal function of dog.

	Control	0'—10'	10'—20'	20'—30'
Vol(ml/min)	3.12 \pm 0.17	4.07 \pm 0.36**	3.73 \pm 0.23**	3.78 \pm 0.13**
Ccr(ml/min)	41.3 \pm 4.85	41.6 \pm 4.76	41.0 \pm 4.70	4.08 \pm 4.95
C _{PAH} (ml/min)	99.1 \pm 13.21	105.7 \pm 15.38*	106.1 \pm 16.10*	109.5 \pm 18.60*
FF(%)	41.8 \pm 2.41	39.0 \pm 2.47*	38.7 \pm 1.74*	37.5 \pm 2.69**
Cosm(ml/min)	3.60 \pm 0.43	4.31 \pm 0.22*	4.13 \pm 0.34	4.16 \pm 0.32*
C _{H₂O} (ml/min)	-0.47 \pm 0.12	-0.24 \pm 0.29*	-0.40 \pm 0.39	-0.38 \pm 0.37
E _{Na} (μ Eg/min)	423.8 \pm 69.85	534.3 \pm 44.3*	500.4 \pm 56.35*	515.1 \pm 57.13*
R _{Na} (%)	92.9 \pm 0.84	90.5 \pm 1.32*	91.3 \pm 0.86	91.0 \pm 0.74
E _K (μ Eg/min)	28.3 \pm 1.39	39.4 \pm 2.22**	38.2 \pm 3.07**	41.5 \pm 2.99**
R _K (%)	83.8 \pm 1.26	77.2 \pm 3.08*	78.1 \pm 1.91**	76.0 \pm 2.47**
E _{Ca} (μ Eg/min)	1.86 \pm 0.49	2.44 \pm 0.90**	2.11 \pm 0.66*	2.00 \pm 0.55*
FE _{Ca} (%)	1.16 \pm 0.25	1.71 \pm 0.68**	1.40 \pm 0.40*	1.35 \pm 0.31*

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Legends as in the previous table I.

Table III—Effect of nifedipine, 50.0 μ g/kg, i.v. on renal function of dog.

Time (min)	Vol (ml/min)	Cor (ml/min)	C _{PAH} (ml/min)	Cosm (ml/min)	C _{H₂O} (ml/min)	E _{Na} (μ Eq/min)	R _{Na} (%)	E _K (μ Eq/min)	R _K (%)
0~10	3.80	42.9	97.7	3.98	-0.18	463.6	92.5	38.8	82.3
10~20	3.90	41.9	96.9	3.96	-0.06	456.3	91.8	39.0	81.5
Nifedipine 50.0 μ g/kg, i.v.									
20~30	2.20	26.9	60.3	2.34	-0.14	270.6	92.8	27.1	79.9
30~40	1.30	35.3	82.2	1.90	-0.60	193.7	96.1	23.4	86.7
40~50	2.50	41.5	88.0	3.65	-1.15	362.5	93.8	31.3	84.9
50~60	3.55	40.6	91.9	3.86	-0.31	447.3	92.8	35.8	82.4

This table from experiment No 356. Legends as in previous table I.

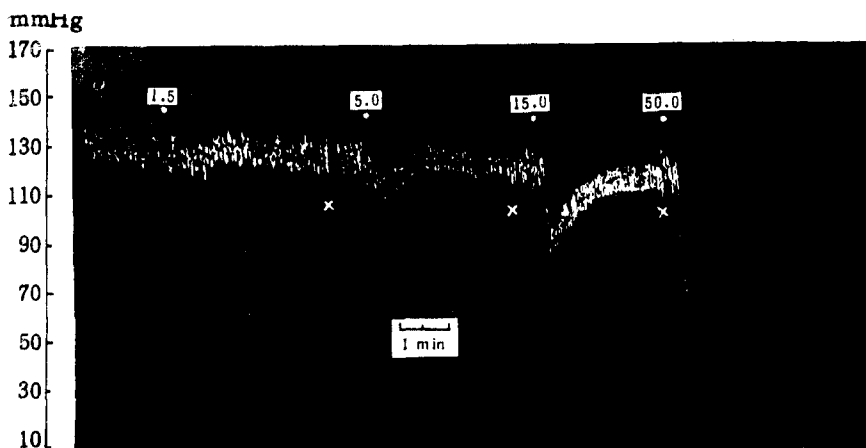


Fig. 1—Response of systemic blood pressure to intravenous nifedipine. At the white dots indicate the dose(μ g/kg) of nifedipine. At X tracing was stopped for about 15min. Time; 1 min.

R_{Na} 및 R_K 의 증대를 나타내었다.

이는 혈압의 하강에 따른 신장혈류역학적 감소에 그 원인이 있는 것으로 생각되었다. Nifedipine의 개의 혈압에 대한 영향을 관찰하였을 때 제 1圖에서 예시한 대표적인 예와같이 nifedipine 5.0 μ g/kg, i.v. 후에는 일과성인 하강반응을 나타내었으나 1~2분후에 원상으로 회복되었으며 15.0 μ g/kg, i.v.에서는 3~4분후에 원상으로 되었음을 관찰할 수 있었으나 50.0 μ g/kg, i.v.에서 20분이 경과한 후에 강압상태가 회복되었음을 관찰할 수 있었다.

다시 말하면 nifedipine 5.0 μ g/kg, i.v.까지의 혈압강하작용은 신장기능에 영향을 미치지 않았으나 그 이상의 양은 신장기능에 영향을 미칠 수 있을 정도로 혈압 하강이 나타났고 특히 50.0 μ g/kg, i.v.에서는 혈압하강반응이 뚜렷하여 신장작용에 지대한 영향을 미치는 것으로 생각된다.

한쪽 腎동맥내의 nifedipine의 신장작용—Nifedipine의 정맥내의 이노작용이 신장에 대한 직접작용인지 그렇지 않은지를 검토하기 위하여 한쪽 腎동맥내에 nifedipine을 투여하고 나타난 腎기능 변화를 약물물 투여하지 않은 他側 신장기능의 변화와 비교검토하였다.

Nifedipine의 이노작용이 신장에 대한 직접작용인 경우 약물투여신장에만 작용이 나타나거나 약물투여하지 않은 他신장에의 그것에 비하여 유의성 차이를 나타낼 것이다. 그렇지 않는 경우, 한쪽 腎동맥에만 약물을 투여하는데도 양측 신장에 다같이 작용이 나타날 것으로 생각된다.

Table VI는 nifedipine을 한쪽 신장동맥내에 투여한 실험 6예를 종합하여 통계처리한 것이다.

노량을 보면 실험의 대조치 1.52 \pm 0.29ml/min에서 nifedipine 0.5 μ g/kg/min로 주입한 제 1期에서 2.74 \pm 0.57ml/min로 증가하였으며 제 2期와 제 3期에서 2.88 \pm 0.56 및 2.88 \pm 0.58ml/min로 증가하였으며 통계적으로도 유의성인 증가를 나타내었다. 이어서 nifedipine을 0.15 μ g/kg/min로 증량투여하는 경우 노의 유출량은 더욱 증대되어 3.36 \pm 0.67, 3.35 \pm 0.66ml/min로 되었음을 관찰할 수 있었다. 그러나 대조 腎의 노량은 대

조值 1.38 \pm 0.32ml/min에 비하여 nifedipine의 어느 투여량에서나 전혀 차이를 나타내지 않았다. 이로서 nifedipine은 신장에 직접작용에 의해 이노 작용을 나타냈으며 이때의 신장기능의 변화를 보면 C_{Cr} 및 C_{PAH} 의 유의성인 증가와 C_{osm} 와 CH_2O 이 의의있는 증가를 나타냈을 뿐 아니라 E_{Na} , E_K 및 E_{Ca} 의 뚜렷한 증가를 나타내었고 이에 대해 R_{Na} , R_K 의 유의성인 감소와 FE_{Ca} 의 의의있는 증대를 나타내었다. 이런 실험 腎의 신장기능의 변화는 실험全期를 걸쳐 나타났으나 대조 腎은 어느 期에서나 전혀 변화를 관찰할 수 없었다. Nifedipine 0.05 μ g/kg/min나 0.15 μ g/kg/min는 혈압에는 하등의 영향을 미치지 않았다.

한쪽 腎동맥내의 nifedipine의 작용에 대한 denervation의 영향—한쪽 腎동맥의 신경을 제거한 후 신장제거한 신장 (denervated kidney)의 동맥내의 nifedipine을 주입한 결과 실험 腎에 한한 노량의 증가현상과 腎기능의 변화양상이 innervated kidney에서 행한 실험군에서와 거의 유사하였음을 확인할 수 있었다. 다시 말하면 denervation이 nifedipine의 신장작용에 하등의 영향을 미치지 않았음을 관찰할 수 있었다.

Table V는 denervation이 nifedipine의 작용에 어떤 영향을 미치는가를 검토한 실험 5예를 종합한 것이다.

여기에서 보는 바와 같이 실험 腎 (denervated kidney)에 限한 이노작용과 C_{Cr} 과 C_{PAH} 이 증가 및 C_{osm} 와 CH_2O 의 증가를 나타내었다.

또한 E_{Na} , E_K 및 E_{Ca} 의 증가도 실험 腎에 국한되었으며 R_{Na} 와 R_K 의 감소, FE_{Ca} 의 증가도 innervated kidney에서와 같이 같은 양상을 나타내었음을 확인할 수 있었다.

한쪽 腎동맥내의 nifedipine의 작용에 대한 propranolol의 영향—Propranolol은 교감신경의 β -수용체 차단제로서 2.0mg/kg, i.v.를 처리하였다. Propranolol을 투여한 다음 일정 시간후 노량의 유출량이 일정하여 졌을 때는 대조기로 하여 nifedipine의 작용을 검토하였다.

Table IV은 propranolol의 영향을 관찰한 실험 6예를 종합한 것이다.

propranolol에 의하여 한쪽 腎동맥내의 nifed-

Table IV—Effect of nifedipine infused into a renal artery on renal function of dog.

Control	Nifedipine 0.05 μ g/kg/min				Nifedipine 0.15 μ g/kg/min			
	0'~10'	10'~20'	20'~30'	30'~40'	40'~50'	50'~60'		
Vol(ml/min)	E 1.52 \pm 0.29 C 1.38 \pm 0.32	2.74 \pm 0.57* 1.43 \pm 0.39	2.88 \pm 0.56** 1.44 \pm 0.39	2.88 \pm 0.58* 1.30 \pm 0.30	3.36 \pm 0.67** 1.45 \pm 0.41	3.35 \pm 0.66* 1.45 \pm 0.46	3.07 \pm 0.64* 1.43 \pm 0.49	
Ccr(ml/min)	E 16.6 \pm 2.76 C 19.7 \pm 1.93	19.3 \pm 3.38** 19.8 \pm 1.67	20.1 \pm 3.18** 20.3 \pm 1.91	19.3 \pm 3.54* 19.4 \pm 1.74	21.0 \pm 4.78* 20.1 \pm 2.17	20.4 \pm 3.88** 19.0 \pm 1.50	19.7 \pm 3.79* 20.0 \pm 2.38	
C _{PAH} (ml/min)	E 44.2 \pm 8.12 C 54.5 \pm 5.64	48.7 \pm 6.93* 52.9 \pm 5.46	51.0 \pm 7.03* 53.1 \pm 5.75	51.7 \pm 8.12** 50.3 \pm 4.89	53.6 \pm 10.2* 51.9 \pm 5.16	55.0 \pm 8.50* 48.4 \pm 3.61	53.0 \pm 10.00* 51.3 \pm 5.68	
FF(%)	E 37.8 \pm 2.13	39.9 \pm 1.68	39.6 \pm 2.06	37.5 \pm 1.98	39.4 \pm 2.08	37.5 \pm 2.14	37.6 \pm 2.33	
Cosm(ml/min)	E 1.59 \pm 0.33 C 1.50 \pm 0.22	2.75 \pm 0.63* 1.55 \pm 1.33	2.76 \pm 0.60** 1.56 \pm 0.27	2.83 \pm 0.67* 1.39 \pm 0.22	3.03 \pm 0.66** 1.55 \pm 0.30	3.30 \pm 0.77* 1.53 \pm 0.38	3.06 \pm 0.73* 1.55 \pm 0.38	
C _{H₂O} (ml/min)	E -0.07 \pm 0.12 C -0.12 \pm 0.13	-0.01 \pm 0.16* -0.10 \pm 0.11	0.11 \pm 0.11* -0.10 \pm 0.15	0.05 \pm 0.04* -0.09 \pm 0.14	0.33 \pm 0.24* -0.10 \pm 0.14	0.05 \pm 0.11* -0.08 \pm 0.17	0.01 \pm 0.14 -0.14 \pm 0.19	
E _{Na} (μ Eq/min)	E 187.9 \pm 43.40 C 165.2 \pm 39.20	335.3 \pm 80.70* 168.4 \pm 42.91	354.9 \pm 80.83* 175.0 \pm 46.52	360.3 \pm 84.60* 158.0 \pm 37.43	416.9 \pm 95.72* 177.2 \pm 51.33	423.7 \pm 74.72* 179.0 \pm 62.13	398.9 \pm 97.03* 178.9 \pm 60.00	
R _{Na} (%)	E 90.4 \pm 1.64 C 92.0 \pm 1.98	86.3 \pm 2.22** 91.3 \pm 2.33	86.0 \pm 2.55* 91.6 \pm 2.25	85.0 \pm 3.30* 92.4 \pm 1.90	84.0 \pm 3.36** 91.4 \pm 2.42	82.8 \pm 4.28* 91.1 \pm 2.78	83.2 \pm 4.52* 90.9 \pm 3.10	
E _K (μ Eq/min)	E 14.2 \pm 2.58 C 14.0 \pm 1.84	20.1 \pm 4.34* 14.2 \pm 2.18	21.6 \pm 3.85** 14.6 \pm 2.00	22.4 \pm 4.55* 13.1 \pm 1.90	25.0 \pm 5.38* 15.0 \pm 2.17	26.7 \pm 5.82* 15.0 \pm 2.19	25.7 \pm 6.19* 16.2 \pm 2.40	
R _K (%)	E 77.8 \pm 2.74 C 81.2 \pm 3.57	73.9 \pm 3.35* 81.3 \pm 3.95	71.7 \pm 3.06* 80.8 \pm 3.95	71.4 \pm 2.78* 82.3 \pm 3.93	70.9 \pm 3.05* 80.8 \pm 4.27	68.3 \pm 2.59* 80.3 \pm 4.30	69.0 \pm 3.72* 79.1 \pm 4.05	
E _{Ca} (μ Eq/min)	E 1.72 \pm 0.21 C 1.56 \pm 0.34	3.16 \pm 0.42*** 1.56 \pm 0.42	3.45 \pm 0.53** 1.69 \pm 0.46	3.48 \pm 0.63** 1.42 \pm 0.35	3.76 \pm 0.60** 1.64 \pm 0.56	4.18 \pm 0.96* 1.72 \pm 0.67	3.72 \pm 0.88* 1.62 \pm 0.64	
F _{E_{Ca}} (%)	E 2.54 \pm 0.79 C 1.00 \pm 0.30	3.68 \pm 0.86*** 1.57 \pm 0.33	3.55 \pm 0.58*** 1.58 \pm 0.35	3.77 \pm 0.68*** 1.45 \pm 0.32	4.02 \pm 0.93*** 1.19 \pm 0.78	4.30 \pm 0.97*** 1.61 \pm 0.51	3.95 \pm 0.81*** 1.43 \pm 0.48	

Mean \pm S.E. from 6 experiments. E: experimental kidney, C: control kidney. Legends as in previous Table I.

Table V—Effect of denervation on renal function of nifedipine infused into a renal artery in dog.

	Control	Nifedipine 0.05 μ g/kg/min				Nifedipine 0.15 μ g/kg/min				
		0'~10'	10'~20'	20'~30'	30'~40'	40'~50'	50'~60'			
Vol(ml/min)	E	2.26 \pm 0.10	3.49 \pm 0.06***	3.71 \pm 0.50**	3.49 \pm 0.18**	4.19 \pm 0.30**	3.85 \pm 0.22**	3.88 \pm 0.26**		
	C	2.08 \pm 0.39	2.15 \pm 0.49	2.03 \pm 0.43	1.93 \pm 0.45	1.87 \pm 0.18	1.77 \pm 0.43	1.75 \pm 0.40		
Ccr(ml/min)	E	21.4 \pm 1.99	23.2 \pm 2.01*	23.5 \pm 1.88**	23.2 \pm 4.07**	25.2 \pm 2.11***	24.0 \pm 2.21**	24.0 \pm 2.33**		
	C	21.7 \pm 1.87	22.1 \pm 1.92	21.9 \pm 1.95	21.9 \pm 2.33	21.9 \pm 2.01	21.4 \pm 2.50	21.4 \pm 2.19		
C _{PAH} (ml/min)	E	52.8 \pm 5.61	58.8 \pm 5.26**	58.5 \pm 4.35**	58.8 \pm 5.56**	60.7 \pm 5.11***	60.9 \pm 5.70**	62.1 \pm 6.10***		
	C	51.0 \pm 5.20	53.3 \pm 5.51	51.9 \pm 5.52	52.8 \pm 6.32	51.2 \pm 5.82	53.9 \pm 6.61	53.5 \pm 5.06		
Cosm(ml/min)	E	2.18 \pm 0.08	3.18 \pm 0.21**	3.47 \pm 0.22**	3.34 \pm 0.22**	3.95 \pm 0.34***	3.73 \pm 0.25***	3.91 \pm 0.29***		
	C	1.99 \pm 0.16	2.05 \pm 0.19	1.86 \pm 0.19	2.00 \pm 0.27	1.96 \pm 0.26	1.87 \pm 0.29	1.92 \pm 0.27		
C _{H₂O} (ml/min)	E	0.08 \pm 0.06	0.30 \pm 0.12*	0.24 \pm 0.08**	0.14 \pm 0.12	0.23 \pm 0.09	0.12 \pm 0.13	-0.03 \pm 0.09*		
	C	0.09 \pm 0.23	0.10 \pm 0.02	0.17 \pm 0.19	-0.07 \pm 0.19	-0.09 \pm 0.17	-0.10 \pm 0.16	-0.17 \pm 0.15		
E _{Na} (μ Eq/min)	E	271.9 \pm 15.51	419.0 \pm 33.44**	459.4 \pm 39.09**	448.5 \pm 34.76**	542.0 \pm 48.84***	513.9 \pm 36.63***	528.6 \pm 39.82***		
	C	238.7 \pm 12.70	289.8 \pm 21.98	255.7 \pm 15.67	255.1 \pm 32.73	252.2 \pm 33.60	244.1 \pm 39.50	244.3 \pm 37.50		
R _{Na} (%)	E	82.4 \pm 0.97	79.3 \pm 1.47**	78.5 \pm 1.67**	78.3 \pm 1.91**	77.3 \pm 1.82**	77.0 \pm 1.99**	76.7 \pm 2.16**		
	C	92.3 \pm 0.35	92.1 \pm 0.29	92.0 \pm 0.40	92.0 \pm 0.43	92.1 \pm 0.50	92.2 \pm 0.53	92.3 \pm 0.50		
E _K (μ Eq/min)	E	26.5 \pm 2.42	35.1 \pm 2.82***	36.3 \pm 3.63**	36.0 \pm 3.84**	40.7 \pm 4.65**	38.8 \pm 4.42**	39.9 \pm 4.44**		
	C	24.2 \pm 4.62	25.9 \pm 4.49	25.9 \pm 4.99	25.7 \pm 5.15	25.0 \pm 4.83	24.5 \pm 5.22	24.1 \pm 4.70		
R _K (%)	E	69.7 \pm 0.56	65.2 \pm 0.56***	65.0 \pm 0.63**	64.2 \pm 0.49***	64.0 \pm 1.20**	63.9 \pm 1.01**	63.1 \pm 0.79**		
	C	78.3 \pm 1.51	77.4 \pm 2.13	77.4 \pm 2.13	77.7 \pm 2.42	77.9 \pm 2.23	78.5 \pm 2.52	78.6 \pm 2.26		
E _{Ca} (μ Eq/min)	E	0.53 \pm 0.19	0.94 \pm 0.23*	1.01 \pm 0.31*	0.92 \pm 0.20*	1.16 \pm 0.26*	1.10 \pm 0.35*	1.13 \pm 0.27*		
	C	0.39 \pm 0.10	0.40 \pm 0.11	0.39 \pm 0.10	0.36 \pm 0.08	0.36 \pm 0.09	0.32 \pm 0.06	0.32 \pm 0.07		
FE _{Ca} (%)	E	0.63 \pm 0.29	0.97 \pm 0.25*	1.05 \pm 0.38*	1.03 \pm 0.31*	1.12 \pm 0.33*	1.17 \pm 0.25*	1.22 \pm 0.39*		
	C	0.42 \pm 0.14	0.42 \pm 0.15	0.41 \pm 0.14	0.39 \pm 0.13	0.38 \pm 0.12	0.36 \pm 0.10	0.34 \pm 0.10		

Mean \pm S.E. from 5 experiments. Legends as in previous Table I, IV.

Table VI. Effect of propranolol on renal function of nifedipine infused into a renal artery in dog.

	Control	Nifedipine 0.05 μ g/kg/min				Nifedipine 0.15 μ g/kg/min			
		0'~10'	10'~20'	20'~30'	30'~40'	40'~50'	50'~60'		
Vol(ml/min)	E	1.84 \pm 0.31	2.80 \pm 0.37***	3.18 \pm 0.86***	3.02 \pm 0.21***	4.02 \pm 0.33***	3.98 \pm 0.22***	3.57 \pm 0.10***	
	C	1.99 \pm 0.38	1.95 \pm 0.34	1.82 \pm 0.31	1.72 \pm 0.52	1.67 \pm 0.24	1.67 \pm 0.23	1.45 \pm 0.24	
Ccr(ml/min)	E	25.0 \pm 2.80	25.4 \pm 1.41	23.9 \pm 1.09	23.5 \pm 1.12	26.7 \pm 1.37	25.8 \pm 1.51	25.1 \pm 1.33	
	C	24.6 \pm 2.16	26.5 \pm 2.53	26.1 \pm 2.69	24.5 \pm 2.02	23.5 \pm 1.54	25.4 \pm 1.64	24.5 \pm 2.19	
C _{PAH} (ml/min)	E	62.0 \pm 5.39	63.1 \pm 4.53	58.0 \pm 3.44	54.0 \pm 1.02	63.1 \pm 2.94	63.1 \pm 3.53	56.0 \pm 3.06	
	C	56.1 \pm 4.09	58.1 \pm 3.58	58.8 \pm 5.71	53.0 \pm 1.85	52.7 \pm 2.36	58.2 \pm 3.40	54.5 \pm 4.95	
Cosm(ml/min)	E	1.73 \pm 0.11	2.68 \pm 0.80***	3.01 \pm 1.70***	3.10 \pm 0.23***	3.89 \pm 0.22***	3.88 \pm 0.17***	3.42 \pm 0.10***	
	C	1.96 \pm 0.04	2.07 \pm 0.06	2.00 \pm 0.06	2.02 \pm 0.20	2.02 \pm 0.06	2.08 \pm 0.05	1.77 \pm 0.11	
C _{H₂O} (ml/min)	E	0.11 \pm 0.36	0.12 \pm 0.38	0.17 \pm 0.31	-0.08 \pm 0.27*	0.12 \pm 0.19	0.11 \pm 0.21	0.15 \pm 0.18	
	C	-0.03 \pm 0.38	-0.12 \pm 0.30	-0.19 \pm 0.03	-0.29 \pm 0.21	-0.36 \pm 0.19	-0.41 \pm 0.18	-0.32 \pm 0.18	
E _{Na} (μ Eq/min)	E	187.3 \pm 19.56	316.6 \pm 29.05***	354.0 \pm 27.74**	373.4 \pm 25.21***	492.3 \pm 32.32***	494.9 \pm 26.80***	445.2 \pm 10.58***	
	C	213.0 \pm 12.69	255.5 \pm 11.23	213.2 \pm 29.36	226.6 \pm 10.91	221.2 \pm 7.79	226.5 \pm 5.09	202.3 \pm 12.17	
R _{Na} (%)	E	94.1 \pm 1.19	90.8 \pm 0.86***	88.4 \pm 1.31***	88.4 \pm 1.32***	86.5 \pm 1.54***	85.8 \pm 1.69***	86.9 \pm 0.88***	
	C	93.5 \pm 0.86	93.8 \pm 0.87	93.8 \pm 0.81	93.1 \pm 0.67	93.8 \pm 0.71	93.6 \pm 0.46	94.0 \pm 0.26	
E _K (μ Eq/min)	E	17.6 \pm 2.14	25.5 \pm 2.81***	29.3 \pm 2.87**	30.2 \pm 2.90***	37.2 \pm 3.96***	38.2 \pm 17.49***	36.4 \pm 0.26***	
	C	20.6 \pm 1.64	21.8 \pm 2.33	22.3 \pm 2.72	24.3 \pm 5.75	23.9 \pm 3.75	25.0 \pm 3.65	23.6 \pm 3.70	
R _K (%)	E	84.8 \pm 2.96	79.4 \pm 3.04**	74.7 \pm 3.16**	73.6 \pm 3.42**	71.5 \pm 3.66**	69.3 \pm 3.65**	69.8 \pm 3.49***	
	C	82.2 \pm 2.46	82.5 \pm 2.61	82.2 \pm 2.47	79.3 \pm 3.26	79.3 \pm 1.74	80.4 \pm 2.67	80.3 \pm 2.63	
E _{Ca} (μ Eq/min)	E	0.91 \pm 0.15	1.68 \pm 0.17**	2.14 \pm 0.21***	2.07 \pm 0.15***	3.10 \pm 0.40***	3.07 \pm 0.33***	2.59 \pm 0.34***	
	C	1.08 \pm 0.20	1.01 \pm 0.17	0.94 \pm 0.15	0.96 \pm 0.15	0.87 \pm 0.12	0.85 \pm 0.13	0.74 \pm 0.15	
FE _{Ca} (%)	E	0.76 \pm 0.04	1.31 \pm 0.13*	1.79 \pm 0.23**	1.76 \pm 0.23**	2.30 \pm 0.23***	2.36 \pm 0.17***	2.06 \pm 0.22**	
	C	0.84 \pm 0.10	0.74 \pm 0.07	0.71 \pm 0.07	0.71 \pm 0.10	0.72 \pm 0.07	0.63 \pm 0.07	0.57 \pm 0.08	

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Propranolol was given intravenously in a dose of 2.0 mg/kg. Legends as in previous Table I, IV.

ipine의 뇨량증가현상은 영향을 받지 않았으나 C_{Ca} 와 C_{PAH} 의 증가작용이 전혀 나타나지 않았으며 nifedipine의 혈류역학적 변화가 propranolol에 의하여 봉쇄되었음을 알수 있었다. 그러나 he기능, 즉 E_{Na} 을 비롯한 E_K 및 E_{Ca} 의 증가는 여전히 나타났다. 이에 따라 R_{Na} 와 R_K 의 유의성인 감소와 FE_{Ca} 의 증가도 propranolol을 처리하지 않은 군에서와 같은 양상의 변화였다. 결과적으로 nifedipine의 신장의 혈류역학적 변화는 교감신경의 β -수용체를 통한 것으로 추측되는 것이다.

한쪽腎동맥내의 nifedipine의 작용에 대한 ouabain의 영향—Ouabain은 $Na^+-K^+-ATPase$ 의 억제제로 사용하였다. 먼저 ouabain은 0.05mg/kg, i.v.로 투여한 후 한쪽腎동맥내에 nifedipine

을 투여하여 그 변화를 관찰하였다.

Table VII은 ouabain 0.05mg/kg, i.v.로 투여한 후腎동맥내의 nifedipine의 작용을 검토한 실험 5예를 종합한 것이다.

여기에서 보는 바와 같이 nifedipine 한쪽腎동맥내의 작용에 대하여 ouabain 0.05mg/kg, i.v.투여는 하등의 영향을 미치지 않았다. 다시 말하면 실험腎의 뇨량은 대조值 1.69 ± 0.01 ml/min에서 nifedipine 0.05 μ g/kg/min에 의하여 3.10 ± 0.03 ml/min의 183%까지 증대되어 ouabain을 처리하지 않은 실험군에서의 nifedipine의 같은 용량에서의 증가율 약 190%에 (Table IV) 비하여 별다른 차이를 발견할 수 없었다. 또한 E_{Na} 도 정상실험군 (Table IV)의 약 190%의 증가에 대하여 본 실험군에서는 약 200%의 증가를 나타

Table VII—Effect of ouabain(i.v.) on renal function of nifedipine infused into a renal artery in dog.

	Control	Nifedipine 0.05 μ g/kg/min			
		0'~10'	10'~20'	20'~30'	
Vol(ml/min)	E	1.69 \pm 0.01	2.93 \pm 0.05**	3.10 \pm 0.03***	2.85 \pm 0.04**
	C	1.40 \pm 0.09	1.45 \pm 0.11	1.46 \pm 0.06	1.38 \pm 0.02
Ccr(ml/min)	E	23.6 \pm 3.16	26.1 \pm 3.16**	25.9 \pm 0.16*	25.4 \pm 0.20*
	C	24.3 \pm 0.22	24.3 \pm 0.89	24.1 \pm 0.22	23.8 \pm 0.20
C_{PAH} (ml/min)	E	52.1 \pm 1.65	59.9 \pm 0.25**	58.8 \pm 1.25**	59.9 \pm 1.19**
	C	53.1 \pm 0.13	53.3 \pm 2.82	52.3 \pm 2.27	51.9 \pm 0.98
Cosm(ml/min)	E	1.65 \pm 0.03	2.80 \pm 0.04**	3.00 \pm 0.15***	2.92 \pm 0.02*
	C	1.65 \pm 0.04	1.77 \pm 0.08	1.79 \pm 0.08	1.76 \pm 0.08
C_{H_2O} (ml/min)	E	-0.05 \pm 0.06	0.13 \pm 0.02**	0.10 \pm 0.05*	-0.07 \pm 0.04
	C	-0.26 \pm 0.04	-0.32 \pm 0.03	-0.34 \pm 0.02	-0.38 \pm 0.17
E_{Na} (μ Eq/min)	E	200.0 \pm 8.07	370.1 \pm 7.74**	399.9 \pm 13.90***	384.7 \pm 4.70**
	C	191.5 \pm 3.13	201.4 \pm 9.55	205.4 \pm 8.32	204.4 \pm 11.65
R_{Na} (%)	E	94.3 \pm 0.29	90.2 \pm 0.8**	89.4 \pm 0.13***	89.4 \pm 0.16**
	C	94.6 \pm 0.04	94.3 \pm 0.04	94.2 \pm 0.17	94.0 \pm 0.43
E_K (μ Eq/min)	E	20.6 \pm 0.27	31.4 \pm 1.79**	33.5 \pm 7.79***	33.9 \pm 0.35***
	C	20.8 \pm 1.05	24.3 \pm 2.08	25.7 \pm 1.41	26.3 \pm 2.12
E_{Ca} (μ Eq/min)	E	0.52 \pm 0.09	1.07 \pm 0.19**	1.15 \pm 0.18**	1.02 \pm 0.17*
	C	0.48 \pm 0.13	0.50 \pm 0.10	0.42 \pm 0.13	0.42 \pm 0.13
FE_{Ca} (%)	E	0.49 \pm 0.08	0.82 \pm 0.15*	0.88 \pm 0.13**	0.82 \pm 0.14*
	C	0.41 \pm 0.11	0.39 \pm 0.12	0.35 \pm 0.10	0.37 \pm 0.12

Mean \pm S.E. from 5 experiments. Ouabain was administered intravenously for 5 min in a dose of 0.05mg/kg. Legends as in previous Table I, IV.

Table VIII--Effect of ouabain administered into a renal artery on renal function in dog.

Control		0~20'	20'~30'	30'~40'	40'~50'	50'~60'	
Vol(ml/min)	E	1.82±0.33	2.22±0.44*	5.10±0.80***	6.30±0.54***	7.25±0.42***	4.85±0.16***
	C	1.28±0.02	1.37±0.01	0.85±0.02	1.53±0.06	1.55±0.18	1.35±0.20
Ccr(ml/min)	E	17.3±0.11	11.8±0.38	15.7±1.05	14.8±1.36	14.8±1.39	11.4±0.85
	C	16.4±0.45	15.8±0.85	13.1±1.01	16.3±0.89	13.9±1.72	12.9±1.45
C _{PAH} (ml/min)	E	44.5±1.03	31.5±1.05	35.0±1.97	37.6±2.28	40.1±1.39	30.3±1.59
	C	42.9±0.29	42.9±0.87	28.6±1.01	37.0±0.16	29.1±1.74	27.5±1.52
Cosm(ml/min)	E	1.98±0.35	2.35±0.45*	5.07±0.76***	6.28±0.54***	7.20±0.48***	4.80±0.29***
	C	1.41±0.04	1.50±0.06	1.05±0.03	1.92±0.01	1.81±0.22	1.68±0.09
C _{H₂O} (ml/min)	E	-0.17±0.03	-0.14±0.01	0.03±0.04***	0.02±0.02***	0.05±0.05***	0.06±0.07*
	C	-0.13±0.07	-0.13±0.06	-0.20±0.06	-0.40±0.06	-0.26±0.04	-0.33±0.08
E _{Na} (μEq/min)	E	223.0±40.56	312.8±59.03*	717.2±80.20***	890.8±74.57***	1016.8±54.65***	673.8±19.66***
	C	181.0±22.25	170.8±10.55	119.5±5.95	234.3±2.93	239.8±33.18	211.1±35.22
R _{Na} (%)	E	90.9±1.77	81.0±4.07**	69.4±2.71***	58.2±0.38***	51.7±1.97***	57.6±1.93***
	C	92.5±0.72	92.6±0.04	93.6±0.18	90.0±0.43	87.3±0.09	89.1±0.65
E _K (μEq/min)	E	22.0±2.28	17.0±2.88	28.6±5.10*	35.4±3.98**	39.4±2.93***	27.6±1.63**
	C	18.9±0.36	16.5±1.21	15.4±0.18	27.7±0.76	21.6±2.10	21.4±2.41
R _K (%)	E	74.5±2.77	70.2±5.86	64.9±4.19**	52.5±1.01***	46.3±1.07***	51.4±0.76***
	C	76.8±1.07	78.4±2.68	75.6±2.17	62.3±3.13	65.8±1.30	64.9±0.83
E _{Ca} (μEq/min)	E	0.38±0.07	0.58±0.13*	1.60±0.24**	2.02±0.10**	1.98±0.03***	1.15±0.14***
	C	0.22±0.03	0.22±0.03	0.20±0.01	0.25±0.01	0.27±0.03	0.29±0.04
FE _{Ca} (%)	E	0.45±0.23	1.03±0.25*	1.99±0.18***	2.37±0.07***	2.89±0.06***	2.22±0.01***
	C	0.23±0.03	0.27±0.02	0.21±0.01	0.37±0.02	0.43±0.01	0.37±0.02

Mean±S.E. from 5 experiments. Ouabain was infused into a renal artery for 30min in a dose of 0.1mg/kg. Legends as in previous Table I, IV.

내었다. 이와 비슷한 양상으로 $0.05\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 은 주입량의 기능은 ouabain을 처리하지 않은 정상군과 유사한 변화를 나타내었다. 즉 ouabain $0.05\text{mg}/\text{kg}$, i.v.는 nifedipine 腎동맥내의 작용에 하등의 영향이 없음을 알 수 있었다. 이는 ouabain의 정맥내의 투여량이 너무 적거나 신장내의 ouabain분포에 이상이 있는 것인지를 알 수 없기 때문에 이번에는 ouabain을 많은 양으로 한쪽 腎동맥내 투여하여 최고반응을 나타냈을 때 nifedipine의 작용을 관찰하였다. 먼저 ouabain $0.1\text{mg}/\text{kg}$ 을 한쪽 腎동맥내에 30분에 걸쳐 투여하고 신장기능의 변화를 관찰하였다. 여기에 투여한 ouabain양은 신장내의 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ 을 억

제하는 데는 충분한 것으로 사료되는 양이다.¹⁶⁾

Table VIII은 ouabain을 한쪽 腎동맥내에 주입한 후 나타난 신장기능의 변화를 관찰한 실험 5 예를 종합한 것이다.

C_{Cr} 와 C_{PAH} 의 증가와 더불어 이뇨작용이 나타난 nifedipine의 작용과는 달리 C_{Cr} 와 C_{PAH} 의 변화없이 이뇨작용이 나타난 점이 다른 다른 기능의 변화, 즉 이뇨작용과 더불어 C_{Cosm} 과 $C_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 증가와 E_{Na} , E_{K} 및 E_{Ca} 의 증가 및 R_{Na} 와 R_{K} 의 감소와 FE_{Ca} 의 증대가 나타났다. 그러나 노량의 애가현상은 nifedipine $0.15\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 때 보다 더욱 현저하였다. 또한 ouabain의 주입을 완료한 후 제 2期, 즉 ouabain 투여개시후 40~

Table IX—Effect of ouabain administered into a renal artery on renal function of nifedipine($0.05\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) infused into a renal artery in dog.

		Control	0'~10'	10'~20'	20'~30'
Vol(ml/min)	E	4.33 ± 0.67	4.80 ± 0.44*	4.83 ± 0.41	4.63 ± 0.42
	C	1.15 ± 0.10	1.08 ± 0.07	1.08 ± 0.03	0.78 ± 0.06
Ccr(ml/min)	E	13.5 ± 1.26	13.5 ± 1.36	13.2 ± 1.23	14.1 ± 1.54
	C	18.1 ± 2.45	18.0 ± 1.78	16.0 ± 1.24	19.3 ± 2.09
C_{PAH} (ml/min)	E	30.9 ± 3.19	30.8 ± 3.83	30.0 ± 3.48	31.6 ± 3.39
	C	38.9 ± 5.54	35.1 ± 2.28	39.5 ± 5.80	41.9 ± 3.98
Cosm(ml/min)	E	4.39 ± 0.69	4.59 ± 0.39	4.75 ± 0.34	4.57 ± 0.37
	C	1.45 ± 0.10	1.37 ± 0.13	1.15 ± 0.18	1.06 ± 0.14
$C_{\text{H}_2\text{O}}$ (ml/min)	E	0.07 ± 0.17	0.21 ± 0.12	0.08 ± 0.07	0.06 ± 0.05
	C	-0.30 ± 0.12	-0.30 ± 0.11	-0.31 ± 0.11	-0.27 ± 0.09
E_{Na} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	E	628.9 ± 85.20	673.6 ± 60.96	683.0 ± 52.12	653.8 ± 55.82
	C	165.7 ± 5.90	161.8 ± 13.14	121.9 ± 9.44	115.0 ± 13.20
R_{Na} (%)	E	65.2 ± 7.40	63.3 ± 6.46	62.1 ± 5.03	66.3 ± 4.09
	C	92.8 ± 1.30	93.7 ± 0.40	92.0 ± 2.14	95.7 ± 0.35
E_{K} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	E	26.4 ± 1.71	28.2 ± 1.51	27.6 ± 1.36	28.1 ± 1.35
	C	21.2 ± 3.07	22.1 ± 3.73	19.1 ± 3.74	21.9 ± 4.84
R_{K} (%)	E	55.9 ± 8.60	55.8 ± 6.76	55.5 ± 5.77	57.4 ± 5.03
	C	75.1 ± 3.23	74.8 ± 3.87	75.6 ± 4.19	76.8 ± 4.56
E_{Ca} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	E	2.23 ± 0.24	2.50 ± 0.27	2.75 ± 0.47	2.60 ± 0.42
	C	0.36 ± 0.05	0.35 ± 0.05	0.29 ± 0.04	0.33 ± 0.07
FE_{Ca} (%)	E	3.81 ± 0.63	3.94 ± 0.68	4.28 ± 0.62	3.81 ± 0.55
	C	0.50 ± 0.17	0.41 ± 0.08	0.38 ± 0.07	0.40 ± 0.08

Mean ± S.E. from 5 experiments. Ouabain was infused for 30min in a dose $0.1\text{mg}/\text{kg}$. Control values was taken 10-20min value after stopping of infusion of ouabain. Legends as in previous Table I, IV.

Table X—Effect of ouabain administered into a renal artery on renal function of nifedipine (0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) infused into a renal artery in dog.

		Control	0'~10'	10'~20'	20'~30'
Vol(ml/min)	E	3.30 ± 0.29	4.78 ± 0.55***	4.85 ± 0.47**	4.75 ± 0.51**
	C	1.28 ± 0.12	0.75 ± 0.09	0.58 ± 0.01	0.50 ± 0.02
Ccr(ml/min)	E	14.3 ± 0.11	17.0 ± 0.78**	16.4 ± 0.72**	16.4 ± 0.49**
	C	20.6 ± 0.20	20.6 ± 0.56	19.3 ± 1.52	17.8 ± 0.69
C _{PAH} (ml/min)	E	34.3 ± 1.54	39.0 ± 3.06**	38.1 ± 3.73	38.1 ± 4.11
	C	46.3 ± 1.97	44.8 ± 2.86	41.6 ± 4.54	39.5 ± 2.93
Cosm(ml/min)	E	3.30 ± 0.25	4.81 ± 0.52**	4.86 ± 0.38**	4.73 ± 0.44*
	C	1.54 ± 0.03	1.14 ± 0.14	0.94 ± 0.05	0.83 ± 0.07
C _{H₂O} (ml/min)	E	0.00 ± 0.00	-0.03 ± 0.03	-0.01 ± 0.08	-0.10 ± 0.01*
	C	-0.26 ± 0.09	-0.39 ± 0.05	-0.36 ± 0.04	-0.33 ± 0.05
E _{Na} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	E	444.3 ± 29.20	672.6 ± 72.18**	714.1 ± 47.43**	671.0 ± 66.66**
	C	162.3 ± 4.58	106.1 ± 13.73	85.4 ± 4.74	76.0 ± 6.37
R _{Na} (%)	E	78.5 ± 1.27	73.0 ± 1.70	70.2 ± 0.69*	72.3 ± 2.03*
	C	94.6 ± 0.11	96.4 ± 0.56	96.8 ± 0.43	97.0 ± 0.36
E _K ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	E	23.1 ± 1.16	30.9 ± 1.45*	30.6 ± 1.57*	23.0 ± 3.36*
	C	23.0 ± 3.49	20.6 ± 6.36	17.9 ± 4.90	16.5 ± 4.76
R _K (%)	E	67.4 ± 1.83	63.1 ± 3.56	91.6 ± 3.73	63.1 ± 2.66
	C	77.5 ± 3.60	79.0 ± 6.73	78.6 ± 6.86	80.3 ± 6.15
E _{Ca} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	E	1.56 ± 0.22	4.14 ± 1.64***	3.72 ± 1.90***	3.30 ± 1.80***
	C	0.26 ± 0.03	0.25 ± 0.18	0.24 ± 0.12	0.19 ± 0.14
FE _{Ca} (%)	E	2.19 ± 0.30	4.43 ± 2.16***	4.13 ± 2.56***	3.71 ± 2.36***
	C	0.25 ± 0.03	0.23 ± 0.18	0.21 ± 0.16	0.20 ± 0.18

Mean ± S.E. from 5 experiments. Legends as in previous Table I, IV.

50분期에서 가장 뚜렷한 이뇨작용을 나타내었다 이때의 뇨량의 증가율은 약 398%였다. 이는 nifedipine 0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 의 최고반응을 나타난 期의 증가율이 약 220%에 (Table IV) 비하여 월등하였음을 알 수 있었다. 이때의 E_{Na}의 증가나 R_{Na}의 감소율도 월등하였음을 알 수 있었으며 E_{Ca}와 FE_{Ca}의 증가도 같은 양상이었다. 이와 같이 한쪽 腎동맥내의 ouabain의 작용 양상을 고려하여 ouabain의 nifedipine 작용에 대한 영향을 관찰하는 실험에서 ouabain투여완료 제 2 期의 腎기능을 대조기로 하여 nifedipine의 작용을 검토하였다.

Table IX는 한쪽 腎동맥내 nifedipine 0.05 $\mu\text{g}/$

kg/min의 신장작용에 대한 腎동맥내의 ouabain의 영향을 관찰한 실험 5 例를 종합한 것이다.

여기에서 보는 바와 같이 실험신장의 뇨량을 비롯한 E_{Na}, E_K 및 E_{Ca}등이 대조 신장에 비하여 월등하게 증대되어 있음을 알 수 있다. 이 상태에서 투여한 nifedipine 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 는 신기능에 별다른 영향을 관찰할 수 없었다. 실험신장에서 nifedipine에 의하여 뇨량과 E_{Na} 및 K_K와 E_{Ca}등이 증가의 경향을 나타냈으나 통계적 유의성은 전혀 없었다. 나아가 C_{osm}와 C_{H₂O}도 증가의 경향이 있었고, R_{Na}와 R_K의 감소와 FE_{Ca}의 증가의 경향도 나타났다. 그러나 어느것도 대조치에 비하여 통계적 유의성인 차이는 발견할 수

없었다.

Table X은 腎동맥내에 ouabain을 주입한 후 nifedipine 0.15 μ g/kg/min로 腎동맥내로 투여한 5례의 실험결과를 종합한 것이다.

여기에서 nifedipine에 의한 뇨량의 증가현상이 나타났고 C_{Cr} 와 C_{PAH} 의 증가, E_{Na} , E_K 및 E_{Ca} 의 증가와 R_{Na} 와 R_K 의 감소 및 FE_{Ca} 의 증가를 나타냈으며 통계적으로도 유의성을 나타내었다. 그러나 그 증가율은 ouabain을 처리하지 않은 群에서의 nifedipine의 작용에 비하여 현저히 둔화되었음을 관찰할 수 있었다. 즉 뇨량의 경우 nifedipine 0.15 μ g/kg/min의 정상群의 증가율이 약 221%의 증가를 나타내는데 비하여 ouabain 群에서는 147%의 증가밖에 되지 않았다. N_{Na} 의 경우도 정상群에서 증가율이 226%인데 비하여 ouabain에서는 약 161%증가율만을 나타내었다. 이는 정상群에서의 nifedipine 0.05 μ g/kg/min에서 증가율보다 둔화된 결과이다. 결과적으로 ouabain에 의하여 nifedipine의 신장작용이 억제되었음을 확인할 수 있었다.

고찰

Ca^{2+} 길항제로서 항고혈압제로 사용되어 오고 있는 nifedipine¹⁾의 신장기능에 대한 영향을 관찰하기 위하여 개를 이용하여 실험을 시행하였다. Nifedipine을 개의 정맥내에 투여하였을 때 이노작용과 더불어 腎혈류량의 증가 및 여과분율(filtration fraction=F.F)의 감소를 나타냈으며 나아가 C_{osm} 의 증대와 뇨중 Na^+ , K^+ 및 Ca^{2+} 의 배설량(N_{Na} , K_K 및 E_{Ca})도 증가하였고 신세뇨관에서의 Na^+ , K^+ 및 Ca^{2+} 의 재흡수율(R_{Na} , R_K 및 $R_{Ca}(100-FE_{Ca})$)도 일부 감소하였다.

한쪽 腎동맥내에 주입한 nifedipine은 주입신에 한하여 이노작용과 더불어 정맥내 투여시와 같은 양상을 나타내었으며 사구체여과율(C_{Cr})은 증가하였으나 FF는 변화하지 않았다.

한쪽 腎동맥내의 nifedipine의 작용은 denervation에 의하여 영향을 받지 않았으나 propranolol에 의하여서는 nifedipine의 작용이 현저하게 억제되었다. 이상의 결과로 보아 nifedipine은 개

에서 신장에서의 직접작용에 의하여 이노작용이 나타나며 이 이노작용은 腎혈류역학적 개선과 신세뇨관에서 전해질의 재흡수억제에 의하여 腎혈류역학적 개선은 腎内の 교감신경의 β -수용체를 통하여 신세뇨관에의 전해질의 재흡수감소는 $Na^+-K^+-ATPase$ 의 억제에 기인되는 것으로 사료된다. 위와 같은 사실을 근거로 nifedipine의 작용기전을 고찰하여 보면 정맥내의 이노작용기전과 腎동맥내의 이노작용기전은 서로 다르게 나타나는 것으로 사료되었다. 정맥내의 투여시 이노작용과 더불어 C_{PAH} 의 유의적인 증가와 C_{Cr} 의 불변에 따라 FF의 감소현상이 나타났으며 E_{Na}^+ , E_K^+ 및 E_{Ca}^{2+} 의 증가가 나타났고 이것들의 신장내 재흡수율이 감소하였다. Nifedipine은 Ca^{2+} 길항 작용을 통한 혈관확장약¹⁾으로 정맥내 투여시 혈압하강반응을 볼 수 있는데 腎혈관의 확장도 전신혈관확장의 일부라고 생각되어진다. 이때 腎혈류증가와 FF의 감소가 나타났으나 E_{Na} 의 증가기전에 관하여서는 신세뇨관에서 직접작용에 의한 재흡수억제로 생각할 수도 있으나 이노작용이 신혈류량증가와 FF감소가 항상 동반하였으나 R_{Na} 의 감소는 이노작용 毎期마다 나타나지 않았기 때문에 본 실험에서의 이노작용은 신혈류역학적 개선의 결과라고 생각하는 것이 타당하다. FF감소는 C_{PAH} 의 변화없이 C_{Cr} 가 감소하는 경우와 C_{Cr} 의 변화없이 C_{PAH} 가 증가하는 경우등을 생각할 수 있는데 본 실험에서는 후자에 속한다. 이는 腎혈류역학적 개선 없이 신세뇨관에서 전해질의 재흡수 억제에 의하여 이노작용을 일으키는 것으로 알려진 methoxyverapamil¹⁰⁾, verapamil⁷⁾, diltiazem^{8,9)} 및 felopidine¹¹⁾와 같은 Ca^{2+} 길항제와는 다른 양상이며 적출한 흰쥐의 신장에서의 nifedipine보고¹⁾와 대단히 일치한 결과이다.

FF의 감소는 vas efferens의 확장에 기인하는 것으로 이때 postglomerular capillary내의 oncotic pressure가 낮아지게 된다.^{17,19)} 즉 Starling factors 등에 영향을 미친다.¹⁹⁾ 그 결과 세뇨관 세포간격과 간질간에 있는 액체의 혈관내 이동이 감소하기 때문에 近位세뇨관에서의 Na^+ 및 수분의 재흡수가 억제되어 염류 배설촉진과 이노작용을

나타낸다고 추측할 수 있다. 이러한 Na^+ 의 재흡수 감소 및 FF의 감소와 관련된 이노작용과 염류배설 촉진작용은 다른 혈관확장제를 신장내 투여하였을 때에도 나타나는 것으로 보고되어 있다.²⁰⁻²²⁾ E_K 의 증가는 近位部에서의 Na^+ 재흡수억제에 따라 遠位部에 Na^+ 부하가 증가함에 따라 Na^+ - K^+ 교환 pump의 활동이 활발하여진 결과 K^+ 의 분비가 증가한 것으로 믿어진다.²³⁾ E_{Ca} 의 증가는 여과된 Ca^{++} 의 재흡수 억제에 의한 것으로 생각된다. Ca^{++} 은 사구체에서 여과된 후 신세뇨관에서 재흡수되며 Ca^{++} 재흡수는 nephron의 Na^+ 재흡수장소와 광범위하게 공존하는 것으로 알려져 있다.²⁴⁾

신장내의 Ca^{++} 도 신장작용에 직접적인 영향을 미치는 것을 관찰할 수 있다. Nifedipine을 신장동맥내에 투여하였을 때의 이노작용 기전이 정맥 투여시와는 상이함을 발견하였다. 즉 nifedipine은 주입腎에 한하여 이노작용과 더불어 C_{PAH} 와 C_{Cr} 가 같이 증가하여 FF의 불변을 가져왔다. 또한 E_{Na} , E_K 및 E_{Ca} 등의 증가와 이들 재흡수율의 감소가 나타났다. 이는 postglomerular capillary 내의 oncotic pressure, 즉 Starling factor의 변화에 따른 Na^+ 의 재흡수억제에 의하지 않음을 알 수 있다. 다시 말하면 신장내에서 vas efferens의 확장에 따른 혈류역학적 개선과 더불어 세뇨관에서 Na^+ 재흡수억제에 의한 이노작용임이 분명하다. 이것은 nifedipine이 혈압을 하강시키나 C_{Cr} 나 C_{PAH} 의 변화없이 뇨중 Na^+ 와 Cl^- 의 배설을 증가시키는데도 K^+ 의 배설증가없이 이노작용이 나타난다는 보고⁹⁾와는 다르며 다른 Ca^{++} 길항제의 신장작용 기전과도 다른 현상이다. 이노작용을 일으킬 수 있는 기전은 혈류역학적 개선의 경우와 신세뇨관의 전해질 재흡수 억제를 들 수 있는데 C_{Cr} 의 증가에 따른 Na^+ 의 여과율의 증가가 신세뇨관에서 Na^+ 재흡수 억제를 수반하지 않는다. 따라서 腎동맥내에 투여한 nifedipine의 이노작용은 양작용을 겸유한 것으로 생각된다.

신세뇨관에서 Na^+ 재흡수 억제점은 近位세뇨관이라고 생각된다. 왜냐하면 E_{Na} 와 E_K 가 동시에 증가하였으며 C_{osm} 와 C_{H_2O} 가 다같이 증대되었기 때문이다.²³⁾ 遠位세뇨관에서의 Na^+ 재흡수가 억

제된다면 Na^+ - K^+ -pump가 억제되기 때문에 본 실험결과와는 달리 E_{Na} 는 증가하나 E_K 의 증가는 나타나지 않거나 감소할 것이다.²³⁾ 또 Henlès loop에서 Na^+ 재흡수 억제는 대항류증폭제 효율의 악화로 유두부에서 형성된 농도구배가 감소하기 때문에²³⁾ C_{osm} 는 증가하나 $T^C_{H_2O}$ (negative free water clearance)의 감소와 함께 C_{H_2O} 도 감소하게 된다.²⁵⁾

Nifedipine의 한쪽 腎동맥내 투여시 나타나는 이노작용 기전을 구명하기 위하여 denervation, propranolol 및 ouabain과의 관계를 검토하였다. 먼저 denervation 관계이다. 신장에는 부교감신경과 더불어 교감신경이 분포되어 있어 이의 흥분은 혈류역학적 변화없이 Na^+ 의 재흡수를 촉진시킨다.^{12,26)} 따라서 이의 제거, 즉 denervation은 C_{Cr} 와 C_{PAH} 의 개선없이 Na^+ 배설을 증가시킨다.²⁷⁻²⁹⁾ 이의 작용장소는 近位세뇨관이며 Henlès loop나 遠位部에선 오히려 보상적으로 Na^+ 재흡수가 증가하는 것으로 알려져 있다.¹²⁾ 이런 denervation상태, 즉 대조腎에 비하여 E_{Na} 의 증가 R_{Na} 의 감소가 현저한 신경계거신장(denervated kidney)내의 nifedipine은 전혀 영향을 미치지 못하였다. 이는 곧 nifedipine의 직접적인 신장작용이 신장신경과는 관련성이 희박하다는 것을 뜻한다. 이는 적출신장에(isolated kidney)서의 nifedipine작용이 나타났다는 점¹⁾과 일치하는 점이다.

다음 propranolol의 관련이다. 신세뇨관 세포는 Na^+ - Ca^{++} 교환기구³⁰⁾와 일차적인 능동적 Ca^{++} 수송기구³¹⁾가 공존하면서 Ca^{++} 의 재흡수는 이중하나 또는 두 기구가 참여한다. 이런 Ca^{++} 통로의 역할은 β -수용체의 자극으로 증대³²⁾된다. 따라서 β -수용체의 차단하에서 nifedipine의 신장작용을 검토하였다. 이 propranolol처리하에서 nifedipine의 이노작용을 전해질의 재흡수 억제에 따른 배설증가는 일어났으나 신혈류역학적 개선은 나타나지 않았다. Nifedipine의 vas efferens의 확장은 β -수용체를 통하는 Ca^{++} 통로의 차단에 의한 Ca^{++} 유입억제에 따른 것이라고 생각할 수 있으며 이는 Ca^{++} 길항제인 verapamil이 세포막에 있는 Ca^{++} 통로를 차단하여 Ca^{++} 유입을 억제한다는

것^{33,35)}과 관련시켜 생각할 때 가능한 것으로 믿어진다.

Ouabain과의 관계이다. Ouabain은 흰쥐에서 遠位部에서의 Na^+ 부하의 증가에 의존하지 않고 遠位세뇨관세포의 강세포막에서의 능동적인 K^+ 의 uptake 억제에 의한 K^+ 의 배설증가를 일으킨다는 보고³⁶⁾가 있는가 하면 ouabain에 대한 감수성이 큰 개³⁷⁾와 chicken³⁸⁾에서는 Na^+ 과 K^+ 을 다같이 재흡수를 억제하는데 강심배당체는 遠位세뇨관에서 보통 당보다 많은 Na^+ 의 부하(delivery)에 의하여 신장에서의 K^+ 소실이 촉진된다는 보고³⁸⁾도 있다. 이런 이론은 ① ouabain의 신세뇨관에서의 Na^+ 수송에 대한 작용점이 遠位세뇨관보다는 近位세뇨관이라는 것, ② Na^+ 재흡수에 영향을 미치는 Na-K 교환 pump에서의 peritubular sodium에 대한 ouabain의 억제효과보다는 luminal membrane상의 매체와 관련된 양이온교환(carrier-linked cation exchange)을 촉진시키는데에 더 강하다는 것을 나타낸다. 결론적으로 ouabain 작용에 따라 많은 양의 Na^+ 이 遠位部에 유입되고 원위부에서 Na^+ 의 재흡수가 증대되며 이에 따라 K^+ 의 분비가 증대한다는 것이다.³⁶⁾ 이런 ouabain을 신장 동맥내에 투여하였을 때 신혈류역학적 증대값이 주입량에 한한 이노작용과 E_{Na} , E_{K} 및 E_{Ca} 의 증가와 R_{Na} , R_{K} 및 R_{Ca} ($100\text{-FE}_{\text{Ca}}$)의 감소를 나타내었다. 그러나 본 실험(Table VIII)만으로 원위부에서 Na^+ - K^+ 교환 pump억제에 의한 Na^+ 의 배설증가를 일으킬 가능성은 희박하다. 이 pump의 억제는 오히려 E_{K} 의 감소를 나타낼 것이기 때문이다. 이런 ouabain에 대한 작용의 차이는 Na^+ - K^+ -ATPase의 억제 작용에 대한 감수성의 차이라고 생각된다.³⁶⁾ Na^+ - K^+ -ATPase는 쏘 nephron에 분포되어 있으나 원위부에서 Na^+ - K^+ -ATPase의 활성이 근위부보다 4~5배이다.³⁹⁾ 생체막내 특히 신세뇨관에서의 Na^+ 과 K^+ 의 능동적 수송과 Na^+ - K^+ -ATPase의 활성에 밀접한 관계가 있다.^{40,41)} 즉, 신세뇨관에서 Na^+ 의 재흡수는 Na^+ - K^+ -ATPase에 의하여 ATP의 가수분해에 의존한다. 신장에서 대사된 energy는 Na^+ 의 세뇨관 재흡수에 거의 다 쓰여진다.^{42,43)} 여과된 Ca^{++} 은 쏘 nephron의 Na^+ 재

흡수장소와 광범위하게 공존하는 Ca^{++} 재흡수점²⁴⁾에서 능동적으로 재흡수된다. 여기에 Ca^{++} -ATPase가 참여한다고 알려져 있다.³²⁾ 또한 Ca^{++} 길항제인 methoxyverapamil은 Na^+ - K^+ -ATPase가 관여하는 일차적인 능동적 Ca^{++} 수송기구³¹⁾가 공존하면서 Ca^{++} 재흡수에 이중 한 기구 또는 두 기구가 참여한다는 설이 있기 때문에 Na^+ - K^+ -ATPase와 Ca^{++} -ATPase는 어떤 관련이 있는가를 검토하기 위하여 Na^+ - K^+ -ATPase의 억제제인 ouabain을 前처치한 후 nifedipine의 작용을 검토하였다. Ouabain 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v.는 nifedipine의 신장작용에 하등의 영향을 미치지 못하였다. 한편 신장 동맥내 0.1mg/kg를 30분에 걸쳐 투여한 ouabain은 한쪽 신장 동맥내의 nifedipine의 작용을 완전히 차단(Table IX)하거나 감약시켰다(Table X). Ouabain의 한쪽 腎 동맥내 투여시 0.1mg/kg를 초과할 때는 실험하기 어려울 정도로 개의 상태가 불완전하였다. 이와 같이 ouabain에 의하여 Na^+ - K^+ -ATPase가 억제된 상태에서 nifedipine작용이 억제되었다는 것은 Na^+ -재흡수에 관여하는 Na^+ - K^+ -ATPase와 Ca^{++} -ATPase가 동일한 enzyme이거나 ouabain 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 정맥내 투여시 nifedipine의 작용에 영향을 미치지 않았다는 것은 ouabain의 양의 차이에서 오는 것으로 생각된다. 이에 앞서 시행한 ouabain을 한쪽 腎 동맥내에 투여한 실험에서 E_{Na} 와 E_{K} 의 증가는 물론 E_{Ca} 도 증가하였으며 (Table VIII) nifedipine의 실험에서도 E_{Ca} 의 증가와 더불어 E_{Na} 와 E_{K} 가 증가하였다는 점, Ca^{++} -길항제인 methoxyverapamil이 Na^+ - K^+ -ATPase를 억제하였다는 점⁴⁴⁾을 생각할 때 Na^+ - K^+ -ATPase와 Ca^{++} -ATPase를 다같이 차단할 가능성은 충분히 있으나 본 실험만으로 이를 확정할 수는 없다. 또한 ouabain과 nifedipine의 신작용은 동일하지 않다. Ouabain은 신혈류역학적 개선을 일으키지 않았고 오히려 억제하는 경향이 있었다. 그러나 Ca^{++} -ATPase와 Na^+ - K^+ -ATPase가 동일하지 않다고 하더라도 최소한 신장내에서의 Ca^{++} 재흡수 억제는 서로 밀접성이 있다고 사료되었다.

결 론

Ca[#]길항제인 nifedipine의 신장기능에 대한 영향을 관찰하기 위하여 개를 이용하여 실험을 시행하였다. Nifedipine을 개의 정맥내에 투여시 이노작용과 더불어 신혈류량(C_{PAH})의 증가 및 여과율(FF)의 감소를 나타냈으며 나아가 C_{osm} 및 C_{H₂O}의 증대와 뇨중 Na⁺, K⁺ 및 Ca[#](E_{Na}, E_K 및 E_{Ca})도 증가하였고 신세뇨관에서 Na⁺, K⁺ 및 Ca[#]의 재흡수율[R_{Na}, R_K, R_{Ca} (100- FE_{Ca})]도 일부 감소하였다. 한편 신장동맥내에 주입한 nifedipine은 주입腎에 한한 이노작용을 나타내었고 신기능의 변화는 사구체여과율(C_{Cr})의 증가와 FF의 변하지 않은 것을 제외하고는 정맥내의 작용과 같은 양상을 나타내었다.

한쪽 腎동맥내의 nifedipine의 작용은 denervation에 의하여 영향을 받지 않았으나 propranolol에 의하여서는 C_{Cr} 및 C_{PAH}의 증가현상이 나타나지 않았고 ouabain에 의하여서는 그 작용이 현저하게 억제되었다.

이상의 결과로 보아 nifedipine은 개에서 신장에서 직접작용에 의한 이노작용을 나타낸다. 이 이노작용은 신혈류역학적 개선과 신세뇨관에서 전해질의 재흡수억제에 의하는 것으로 생각된다. 또한 nifedipine의 신혈류역학적 개선 및 전해질 재흡수 억제가 propranolol이나 ouabain에 의하여 억제되는 것으로 보아 β -수용체 또는 Na⁺-K⁺-ATPase의 활성과도 어떤 관련성이 있지 않는가 사료된다.

文 獻

- 1) Marre, M., Misumi, J., Raemsch, K.D., Corvol, P. and Menard, J.: Diuretic and natriuretic effects of nifedipine on isolated perfused kidney. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **223**, 263 (1982).
- 2) Aoki, K., Kondo, S., Mochizuki, A., Yoshida, T., Kato, S., Kato, K. and Takikawa, K.: Antihypertensive effect of cardiovascular Ca⁺⁺ antagonist in hypertensive patients in the absence and pressure of beta-adrenergic blockade. *Am. Heart J.* **96**, 218 (1978).
- 3) Aoki, K., Yoshida, T., Kato, S., Tasumi, K., Sato, I., Takawa, K. and Hotta, K.: Hypotensive action and increased plasma renin activity by antagonist (nifedipine) in hypertensive patients. *Jpn. Heart. J.* **17**, 479 (1976).
- 4) Klutsch, K., Schmidt, P. and Grobwendt, J.: Der Einfluss Von Bayer A 1040 auf die Nierenfunktion des Hypertonikers. *Arzneim-Forsch/Drug Res.* **22**, 370 (1972).
- 5) Hashimoto, K., Ono, H. and O'Hara, N.: Blockade of renal autoregulatory vasoconstriction by calcium antagonists, In calcium Antagonismus, ed. by A. Fleckenstein and H. Roskamm, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, New York, 221 (1980).
- 6) Schurek, H.J., Aubert, E. and Ebel, H.: The effect of Ca ion antagonist verapamil on ouabain inhibition of renal sodium reabsorption studies in the isolated perfused rat kidney. In current problems in Clinical Biochemistry: 6-Renal Metabolism in Relation to Renal Function, ed. by U. Schmiat and U.C. Dubach, Haus Huber Publishers, Bern, Stuttgart. Vienna, 281, (1976.)
- 7) Berkhin, E.B. and Gurevich, V.V.: Effect of verapamil on kidney function. *Farmakol. Toksikol.* **43**, 74 (1980).
- 8) Funyu, T., Nigawara, K., Ohno, K., Hamada, W. and Yagihashi, Y.: Effects of benzothiazepine derivatives(CRD-401) on blood pressure, excretion of electrolytes. and plasma renin activity. *Clin. Ther.* **3**, 456 (1981).
- 9) Kinoshita, M., Kusukawa, R., Shimono, Y., Motomura, M., Tomonaga G. and Hoshino, T.: The effect of diltiazem hydrochloride upon sodium diuresis and renal function in chronic congestive heart failure, *Arzneim-Forsch/Drug Res.* **29**, 676 (1979).
- 10) Brown, B. and Churchill, P.: Renal effects of methoxyverapamil in anesthetized rats, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **228**, 372 (1983).
- 11) Dibona, G.F. and Sawin, L.L.: Renal tubular site of action of felopidine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **228**, 420 (1984).

- 12) Elas, B.R., Romulo, E.C., Enrique, P.M., Robert, A.M. and Carl, W.G.: Effects of acute unilaferal renal denervation in the rat. *J. Clin. Invest.* **56**, 208 (1975).
- 13) Philips, R.A.: In *Quantitative Clinical Chemistry*, Vol. 2, Methods edifed by. J.P. Peters and D.D. van Slyke Williams & Willkins (1944).
- 14) Smith, H.W., Finkelstein, N., Alimososa, L., Crawford, B. and Graber, B.: The renal clearance of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man, *J. Clin. Invest.* **24**, 388 (1945).
- 15) Snedecor, G.W. and Cochran, W.G.: *Statistical Methods*, 6th ed. Iowa, 1973.
- 16) Sejersted, O.M., Lie, M. and Kill, F.: Effect of ouabain on metabolic rate in renal corte and medalla. *Am. J. Physiol.* **220**, 1488 (1971).
- 17) Boulpaep, E.L.: Permeability changes of the proximal tubule of necturus kidney during extracellular volume expansion. *Am. J. Physiol.* **222**, 517 (1971).
- 18) Falchuk, K.H., Brenner, B.M., Takodoro, M. and Barliner, R.W.: Oncotic and hydrostatic pressure in pertubalar capillaries and fluid reabsorption by the proximal tubules. *Am. J. Physiol.* **220**, 1427 (1971).
- 19) Windhager, E.E. and Giebisch, G.: Proximal sodium and fluid transport. *Kidney Int.* **9**, 121 (1976)
- 20) Earley, L.E. and Friedler, R.M.: The effects of combined renal vasodilation and pressor agents on renal hemodynamics and the tubular reabsorption of sodium. *J. Clin. Invest.* **45**, 542 (1966).
- 21) Stein, J.H., Reineck, J.H., Osgood, R.W. and Ferris, T.F.: Effect of acetylcholine on proximal tubular sodium reabsorption in the dog. *Am. J. Physiol.* **220**, 227 (1971).
- 22) Stein, J.H., Congbalay, R.C., Karsh, D.U., Osgood, R.W. and Ferris, T.F.: The effect of bradykinin on proximal tubular sodium reabsorption in dog: Evidence for functional nephron heterogeneity. *J. Clin. Invest.* **51**, 1709 (1972).
- 23) Pitts, R.F.: *Physiology of the kidney and Body Fluid*, 3rd. ed., Year Book Medical Publisher, Chicago (1974).
- 24) Dennis, V.W., Stead, W.W. and Myers, J.L.: Renal handling of phosphate and calcium, *Annu. Rev. Physiol.* **41**, 257 (1979).
- 25) Suki, W., Retor, F.C. JR. and Seldin, D.W.: The site of action of furosemide and other sulfonamide diuretics in the dog. *J. Clin. Invest.* **144**, 1458 (1965).
- 26) Slick, G.L., Aguilera, A.J., Zambrask, E.J., Dibona, G.F. and Kaloyanides, G.F.: Renal neuroadren ergic transmission. *Am. J. Physiol.* **229**, 60 (1975).
- 27) Blake, W.D. and Jurf, A.N.: Renal sodium reabsorption after acute nenal denervation in rabbit. *J. Physiol. (Lond)* **196**, 65 (1968).
- 28) Bonjour, J.P., Churchill, P.C. and Malvin, R.L.: Change of tubular reabsorption of sodium and water after renal denervation in the dog. *J. Physiol. (Lond)* **204**, 571 (1969).
- 29) Bencsath, P., Bonvalet, J.P. and de Rouffigac, C.: Tubular factors in denervation diuresis and natriuresis. In Recent Advances in Renal physiology. International symposium on renal handling of sodium. H. Wirz and F. Spinelli, edifors. S. Karger AG., *Basel.* 96 (1972).
- 30) Taylor, A. and Windhager, E.E.: Possible role of cytosolic calcium and Na⁺-Ca⁺ exchange in regulation of transepithelial sodium transport. *Am. J. Physiol.* **236**, 505 (1979).
- 31) Katz, A.I. and Doucet, A.: Calcium-activated adenosine triphosphatase along the rabbit nephron. *Int. J. Biochem.* **12**, 125 (1980).
- 32) 平則夫, Ca⁺⁺ 拮抗薬—基礎と臨床, 木村一, 平則夫編 醫藥出版社, p.13 (1983).
- 33) Eto, S., Wood, J.M., Hutchins, M. and Fleischer, N.: Pitutary Ca⁺⁺ uptake and release of ACTH, GH, and TSH: Effect of verapamil. *Am. J. Physiol.* **226**, 1315 (1974).
- 34) Fleckenstein, A.: Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers, and vascular smooth muscle. *Annu. Rev. Phamacol. Toxicol.* **17**, 149 (1977).
- 35) Ichikawa, I., Miele, J.F. and Brenner, B.M.: Revearsal of renal cortical actions of angiotensin II by verapamil and manganase. *Kidney Int.* **16**, 137

- (1979).
- 36) Duante, C.G., Chomsty, F. and Giebisch, G.: Effect of amiloride, ouabain and furosemide on distal tubular function in the rat. *Am. J. Physiol.* **221**, 632 (1971).
- 37) Cade, J.R., Shalhour, R.J., Canessa-Fischer, M. and Pitts, R.F.: Effect of strophanthin on the renal tubules of dogs. *Am. J. Physiol.* **200**, 373 (1961).
- 38) Orloff J. and Burg, M.: Effect of strophanthin on electrolyte excretion in the chicken. *Am. J. Physiol.* **190**, 39 (1960).
- 39) Schmidt, U. and Dubach, U.C.: Activity of (Na⁺, K⁺)-stimulated adenosine triphosphatase in the rat nephron. *Arch. Ges. Physiol.* **306**, 219 (1969).
- 40) Wheeler, K.P. and Whittani, R.: Some properties of a kidney adenosine triphosphatase relevant to active cation transport. *Biochem. J.* **85**, 495 (1962).
- 41) Katz, A.I. and Epstein, F.H.: The role of sodium-potassium activated adenosine triphosphate in the reabsorption of sodium by the kidney. *J. Clin. Invest.* **46**, 1999 (1967).
- 42) Kim, F., Aukland, K. and Refusum, H.E.: Renal sodium transport and oxygen consumption. *Am. J. Physiol.* **201**, 511 (1961).
- 43) Lassen, N.A., Munck, O. and Thaysen, J.H.: Oxygen consumption and sodium reabsorption in the kidney. *Acta Physiol. Scand.* **51**, 371 (1961).
- 44) Katz, A.I.: Renal Na⁺-K⁺-ATPase. Its role in tubular sodium and potassium transport. *Am. J. Physiol.* **242**, 207 (1982).
- 45) Greger, R.: Chloride reabsorption in the rabbit cortical thick ascending limb of the loop of Henle. A sodium dependent process. *Pflügers Arch.* **390**, 38 (1981).