

## Arachidonic Acid 의 개 신장기능에 미치는 영향

고석태 · 박화숙  
조선대학교 약학대학  
(Received June 8, 1990)

### Effect of Arachidonic Acid on Renal Function of Dog.

Suk-Tai Ko and Hwa-Sook Park  
College Pharmacy, Chosun University, Kwangju, 501-759, Korea

**Abstract**— Arachidonic acid which is precursor of prostaglandins, when administered (100.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , or 100.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) intravenously, did not influence on renal function of dog.

Arachidonic acid, when infused (10.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) into a renal artery, produced marked diuretic action accompanied with augmentation of renal plasma flow and with little changed glomerular filtration rate, and exhibited the increased clearances of osmolar substance and free water, and the decreased reabsorption rates of sodium and potassium in renal tubules in only experimental kidney, but did not influenced at all in control kidney.

The diuretic action of arachidonic acid infused into a renal artery was not affected by pretreatment of indomethacin (10.0 mg/kg, i.v) which is inhibitor of cyclooxygenase.

Above results suggest that arachidonic acid infused into a renal artery produced diuretic action through direct renal hemodynamic changes, that is mediated by reduction of postglomerular resistance being caused by dilation of vas efferense.

**Keywords** □ Arachidonic acid, dog, kidney, diuretic action, renal hemodynamic changes, indomethacin.

Arachidonic acid는 5,8,11,14-eicosatetraenoic acid로서 eicosanoid類에 屬한다. Eicosanoids는 3, 4乃至 5개의 二重結合을 가지는 炭素 20개인 必須脂肪酸으로써 arachidonic acid와 더불어 3,11, 14-eicosatrienoic acid와 5,8,11,14,17-eicosapentaenoic acid<sup>1)</sup> 등이 있다.

Arachidonic acid는 prostaglandins의 前驅體로서 食餌性 linoleic acid(octadecanoic acid)로부터 誘導되거나 飲食物의 한 成分으로 攝取되어 진다. 이 arachidonic acid는 細胞膜의 phospholipid와 ester化되어 있거나 다른 複雜한 脂質속에서 ester結合體로 發見되어 진다.<sup>2)</sup>

Arachidonic acid는 여러 組織 特히 腎臟에서 cyclooxygenase에 의하여 迅速하게 prostaglandins thromboxanes 및 prostacyclines의 炭化性物質로 代謝,<sup>3-7)</sup> 될 뿐만 아니라 이 arachidonic

acid는 腎神經 흥분이나 交感神經性 物質인 norepinephrine 및 angiotensin II의 注入에 依한 腎血管 收縮作用을 抑制하나 cyclooxygenase 抑制劑인 indomethacin의 前處理에 依하여 앞의 腎血管 收縮作用의 차단作用이 나타나지 않는다는 報告<sup>6)</sup>와 prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)나 prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>)가 여러 種의 動物에서 腎血管의 交感神經 흥분과 angiotensin II의 血管 收縮作用을 防害한다는 實驗을 根據로 arachidonic acid의 norepinephrine이나 angiotensin II의 依한 腎血管 收縮作用의 차단作用이 arachidonic acid의 自體가 아니라 arachidonic acid로부터 代謝된 prostaglandins에 依한 結果라고 報告<sup>6,10-12)</sup>된 바 있으나 arachidonic acid 自體의 腎臟기능에 미치는 影響에 對하여는 보고된 바가 없으므로 이를 檢討하기 위하여 개를 利用하여 本 實驗을 施行하였다.

**Table I**—Protocol of an experiment showing the effect of arachidonic acid injected intravenously on renal function of a dog

Female mogrel dog, 8.2 kg, fasted overnight.

10:00, Anesthesia with pentobarbital sodium (30 mg/kg, i.v.). Trachea intubated.

10:10', Infusion of 0.9% saline into a prog's vein with a speed 8 ml/min. Both ureters catheterized for collection of urine and a femoral artery cannulated for blood sampling.

11:40', Prime injection of 410 mg creatinine and 50 mg PAH, the infusion switched to a solution containing 2.1g creatinine, 280 mg PAH and 9g NaCl in a liter with a speed 4 ml/min.

11:20', Collection of urine began.

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF (ml/min)	Cosm (ml/min)	C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	E <sub>Na</sub> (μE <sub>q</sub> /min)	R <sub>Na</sub> (%)	E <sub>K</sub> (μE <sub>q</sub> /min)	R <sub>K</sub> (%)
0-10	4.20	40.9	92.0	4.32	-0.12	571.2	90.4	66.2	67.2
10-20	4.20	40.0	90.0	4.32	-0.12	568.5	90.6	67.2	66.4
Arachidnic acid 100.0 μg/kg, i.v.									
20-30	4.80	42.7	87.8	4.60	0.20	601.9	90.3	78.2	63.4
30-40	4.60	42.0	92.0	4.69	-0.09	606.3	90.1	75.9	63.9
40-50	4.60	43.4	93.1	4.60	0.00	596.3	90.5	84.2	61.2
Arachidnic acid 300.0 μg/kg, i.v.									
50-60	4.00	42.4	96.3	4.29	-0.27	544.0	91.1	97.2	53.9
60-70	3.60	43.6	100.9	4.16	-0.56	520.2	91.8	115.2	47.2
70-80	3.25	42.0	102.5	3.91	-0.66	497.3	91.8	113.8	45.8

Date from Expt. No. 466. Vol; rate of urine flow. GFR and RPF mean the glomerular filtration rate and renal plasma flow, resp. Cosm and C<sub>H<sub>2</sub>O</sub> indicate the clearances of osmolar substances and free water, resp. E<sub>Na</sub> and E<sub>K</sub> are amounts of sodium and potassium excreted in urine. R<sub>Na</sub> and R<sub>K</sub> are fraction of filtered sodium and potassium reabsorbed in tubules.

### 實驗方法

**實驗藥物**—Arachidonic acid sodium(Sigma), indomethacin(Sigma), creatinine anhydrate(Sigma), P-aminohippuric acid(Sigma), pentobarbital sodim(한림제약 注射) 等이며 indomethacin HCl 2g을 5% sodium carbonate 15ml에 용해<sup>6,13,14</sup>시켰다가 사용시 0.9% saline로 희석시켜 사용하였고 pentobarbital sodium은 entobar<sup>®</sup> 注射劑를 사용하였으나 다른 藥物은 0.9% saline에 용해시켜 사용하였다.

**動物實驗**—實驗에는 體重 8.0~16.0 kg의 雌雄雜犬을 使用하였으며 實驗 前日 斷食시켰으나 물은 自由로 취하도록 하였다.

麻醉는 50 mg/ml의 entobar<sup>R</sup> 注射劑를 體重 kg當 0.6ml씩 靜脈注射로 行하였으며 必要에 따라 1~2ml씩 追加投與하였다. 麻醉된 개를 動物固

定臺에 背位를 固定하고 氣道에 endotracheal tube를 넣어 呼吸를 容易하게 하였고 注入液은 上肢靜脈을 통하여 peristaltic pump를 利用하여 注入하였다.

集尿는 正中線을 따라 開腹하여 兩側輸尿管에 polyethylene 관(PE 관)을 넣어 하였고 切開部位를 Michel clip로 封鎖하였다. 한쪽 腎動脈內的 藥物投與는 兩側輸尿管에 插入固定한 PE 관을 통하여 따르므로 集尿토록 한 後, 개를 側臥位로 再固定한 다음 側切開하여 腎動脈을 分離露出시켜 犬시바늘처럼 구부린 24 gauge 注射針을 가는 PE 관에 連結하여 腎動脈을 穿刺하여 Harvard infusion pump로써 0.9% saline을 18 ml/hr의 速度로 계속 注入하여 注射針이 막히지 않도록 하였다. 藥物投與는 藥液과 交換하여 注入하거나 藥液을 注射하였다.

動脈血의 採取는 股動脈內에 polyethylene 관을 插入固定하여 두었다가 採血 後에 다시 heparin-

**Table II**—Effect of arachidonic acid (100.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , i.v.) on renal function of dog.

Parameters	Control	0' ~ 10'	10' ~ 20'	20' ~ 30'	30' ~ 40'
Vol (ml/min)	4.06 $\pm$ 0.38	4.16 $\pm$ 0.53	4.18 $\pm$ 0.38	4.00 $\pm$ 0.31	3.76 $\pm$ 0.19
GFR (ml/min)	45.6 $\pm$ 3.44	47.2 $\pm$ 3.48	46.9 $\pm$ 3.32	45.9 $\pm$ 3.73	47.3 $\pm$ 4.27
RPF (ml/min)	110.8 $\pm$ 6.91	115.4 $\pm$ 8.86	115.9 $\pm$ 7.47	123.9 $\pm$ 10.50	120.6 $\pm$ 8.93
Cosm (ml/min)	4.26 $\pm$ 0.13	4.39 $\pm$ 0.24	4.37 $\pm$ 0.09	4.52 $\pm$ 0.11	4.38 $\pm$ 0.11
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	-0.20 $\pm$ 0.37	-0.22 $\pm$ 0.39	-0.20 $\pm$ 0.35	-0.52 $\pm$ 0.24	-0.61 $\pm$ 0.18
E <sub>Na</sub> ( $\mu\text{Eq}/\text{min}$ )	521.1 $\pm$ 29.51	538.1 $\pm$ 52.30	564.7 $\pm$ 42.72	554.8 $\pm$ 40.80	544.3 $\pm$ 31.42
R <sub>Na</sub> (%)	91.9 $\pm$ 1.05	91.8 $\pm$ 1.36	91.5 $\pm$ 1.21	91.2 $\pm$ 1.43	91.7 $\pm$ 1.28
E <sub>K</sub> ( $\mu\text{Eq}/\text{min}$ )	59.8 $\pm$ 2.18	68.1 $\pm$ 4.26**	67.6 $\pm$ 3.04***	70.4 $\pm$ 4.18**	71.1 $\pm$ 7.61***
R <sub>K</sub> (%)	72.8 $\pm$ 2.99	69.7 $\pm$ 3.96**	67.0 $\pm$ 3.83**	67.5 $\pm$ 4.65**	67.6 $\pm$ 5.51**

Mean  $\pm$  S.E. from 6 experiments. Significant differences from control values are not observed except the excretion and reabsorption rates of potassium. Abbreviations are the same to that of Table I.

saline 으로 채웠다. 採血된 血液은 遠沈하여 血漿을 分離한 다음 冷藏庫에 保管하였다가 尿와 같이 分析 使用하였다.

Clearance 物質, 卽 creatinine 과 P-amino-hippuric acid (PAH)는 願하는 血中濃度에 一時에 到達하도록 初回量 (creatinine, 50 mg/kg, PAH, 6 mg/kg)을 注射한데 이어 尿中에 排泄되는 만큼 注入液內에 添加하여 一定한 血中 濃도와 維持하도록 하였다.

**Clearance 物質의 分析**—Creatinine 은 Phillips 方法,<sup>15)</sup> PAH 는 Smith 等の 方法<sup>16)</sup>에 따랐고 血液 및 尿中の Na<sup>+</sup>과 K<sup>+</sup>은 flame photometer (Beckman, U.S.A)로, osmolarity 는 osmometer (Precision, U.S.A)로 測定하였다.

統計的 有意性的 檢討는 對照值로부터의 變動을 Student's paired "t"-test<sup>17)</sup>로 하였다.

### 實驗結果

**Arachidonic acid의 靜脈內 作用**—먼저 生理食鹽水의 一定量, 約 1 liter 程度를 注入하여 尿의 流出量이 一定하여졌을 때 2回의 對照期 後에 arachidonic acid 100.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 靜脈內에 投與하였을 때 尿量은 增加한듯 하였으나 統計的 有意性은 없었다.

Table I은 arachidonic acid 100.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 靜脈內 投與한 實驗中 代表的인 한 例이다.

Table I에서 觀察하면 먼저 尿의 流出量은 對照值 4.20 ml/min에서 arachidonic acid 100.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i.v. 後 4.80, 4.60 및 4.60 ml/min 되었고 이 때의 絲球體濾過率(GFR)과 腎血流量(RPF)는 對照值가 各各 40.9와 40.0 ml/min에서 42.7, 42.0 및 43.4 ml/min로, 92.0과 90.0 ml/min에서 87.8, 92.0 및 93.1 ml/min로 되었다. 滲透性物質과 自由水의 除去率(C<sub>osm</sub>과 C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>)도 各各 4.32 ml/min, 4.96 ml/min까지 0.12 ml/min에서 0.20 ml/min로 增大의 樣相을 나타내었고 尿中 Na<sup>+</sup>과 K<sup>+</sup>의 排泄量(E<sub>Na</sub>, E<sub>K</sub>)도 arachidonic acid 投與 後 增大의 傾向을 나타내었으나 腎細尿管에서의 Na<sup>+</sup>과 K<sup>+</sup>의 再吸收率(R<sub>Na</sub>, R<sub>K</sub>)은 R<sub>K</sub>만이 減少의 樣相을 나타내었다.

그러나 arachidonic acid의 靜脈內 投與量을 300.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 로 增加시켰을 때 RPF를 除外하고는 오히려 減少의 傾向을 나타내었다.

Table II는 arachidonic acid 100.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , i.v.의 實驗 6例를 綜合하여 統計처리한 것이다.

尿量을 보면 對照值 4.06 $\pm$ 0.38 (Mean $\pm$ S.E.) ml/min에서 4.16 $\pm$ 0.53, 4.18 $\pm$ 0.38, 4.00 $\pm$ 0.31 및 3.76 $\pm$ 0.19 ml/min로 되었으나 어느 경우도 有意性인 變化를 나타내지 않았고 特히 RPF는 對照值

**Table III**—Effect of arachidonic acid (100.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , for 40 min) infused intravenously on renal function of dog.

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF (ml/min)	Cosm (ml/min)	$\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ (ml/min)	$\text{E}_{\text{Na}}$ ( $\mu\text{E}_q/\text{min}$ )	$\text{R}_{\text{Na}}$ (%)	$\text{E}_{\text{K}}$ ( $\mu\text{E}_q/\text{min}$ )	$\text{R}_{\text{K}}$ (%)
0-10	2.98	41.4	103.1	2.30	0.68	587.9	90.3	67.5	75.0
10-20	3.03	42.5	102.5	2.40	0.63	591.7	90.7	68.6	77.4
Arachidonic acid 100.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , i.v.									
20-30	3.25	47.6	117.6	2.66	0.59	607.8	91.5	75.0	79.1
30-40	3.05	41.4	112.6	2.39	0.66	570.4	90.8	76.5	67.0
40-50	3.25	41.4	112.4	2.42	0.82	621.4	90.1	88.0	54.3
50-60	3.10	40.2	104.4	2.19	0.91	579.7	90.4	87.2	53.4

Data from expt. No. 495. Abbreviations are the same to that of Table I.

**Table IV**—Protocol of an experiment showing the effect of arachidonic acid infused into a renal function of a dog

Female mogrel dog, 13.5 kg, fasted overnight.

9:20' Anesthesia with pentobarbital sodium, 30 mg/kg, i.v.

9:30' Infusion of 0.9% saline into a prolegs vein with a speed 10 ml/min. Both ureters cannulated through median laparotomy and urines collected separately.

11:10' Prime injection of 680 mg creatinine and 81 mg PAH, Infusion changed to a solution containing 2.7g creatinine, 370 mg PAH and 9g NaCl in a liter with a speed 5 ml/min.

11:30' Left renal artery was cannulated with curved 24-gauge needle through flank incision and infused with saline of a speed 18 ml/hr.

14:40' Collection of urine began.

Time (min)	Vol (ml/min)		GFR (ml/min)		RPF (ml/min)		Cosm (ml/min)		$\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ (ml/min)		$\text{E}_{\text{Na}}$ ( $\mu\text{E}_q/\text{min}$ )		$\text{R}_{\text{Na}}$ (%)		$\text{E}_{\text{K}}$ ( $\mu\text{E}_q/\text{min}$ )		$\text{R}_{\text{K}}$ (%)	
	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R
0-10	1.95	1.85	34.5	37.7	73.8	72.8	2.40	2.74	-0.45	-0.99	277.0	340.8	94.7	94.2	29.3	34.1	82.1	81.9
10-20	2.00	1.90	34.6	37.3	72.7	73.7	2.47	2.79	-0.47	-0.89	284.8	351.3	94.5	93.7	31.0	33.8	82.1	81.9
Arachidonic Acid, 10.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , into a renal artery																		
20-30	5.90	1.90	38.8	37.4	99.8	75.1	5.21	2.93	0.69	-0.98	702.1	381.2	88.5	93.2	50.2	31.1	75.4	81.2
30-40	6.30	2.05	38.1	39.1	99.3	80.4	5.68	3.07	0.62	-1.02	709.4	400.8	87.6	93.3	50.4	31.8	73.5	84.1
40-50	5.50	1.95	36.1	36.6	98.7	76.8	4.71	2.98	0.79	-1.03	584.7	381.2	89.2	93.1	46.8	34.7	74.1	81.0
50-60	4.30	1.90	35.3	37.0	89.8	79.2	3.85	2.93	0.45	-1.03	484.2	387.6	90.9	93.4	44.3	35.2	74.9	81.9

L; left (experimental) kidney. R; right (control) kidney. Abbreviations are the same to that of Table I.

Data from expt. No. 473.

110.8 $\pm$ 6.91 ml/min 에서 123.9 $\pm$ 10.50 ml/min 까지 増大의 傾向을 나타내었으나 實驗動物의 個體差가 甚하여 統計的 有意性を 發見할 수 없었다.

그러나 尿中  $\text{K}^+$ 의 排泄量( $\text{E}_{\text{K}}$ )만은 對照值 59.8 $\pm$ 2.18  $\mu\text{E}_q/\text{min}$ 에서 71.1 $\pm$ 7.61  $\mu\text{E}_q/\text{min}$ 까지 増大하여 有意性인 結果를 나타냈을 뿐 아니라 腎細尿管에서의  $\text{K}^+$ 의 再吸收率( $\text{R}_{\text{K}}$ )도 對照值 72.8 $\pm$

2.99%에 比하여 有意性인 減少를 나타내었다.

Table III은 arachidonic acid의 投與量을 顯著히 增加시켜 100.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 로 40分間을 注入하였을 때의 實驗의 한 例이다. 이 때의 arachidonic acid의 總 投與量은 kg當 4000.0  $\mu\text{g}$ 이나 된다.

이 Table III에서 보는 바와 같이 arachidonic acid 100.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  주입시 첫 기에서 약간의 尿

**Table V**—Effects of arachidonic acid (10.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) infused into a renal artery on renal function of dogs.

Times Parameters		Control	0' ~ 10'	10' ~ 20'	20' ~ 30'	30' ~ 40'
Vol (ml/min)	L	2.78 $\pm$ 0.53	4.93 $\pm$ 0.88***	5.21 $\pm$ 0.91***	4.69 $\pm$ 0.75***	4.35 $\pm$ 0.58***
	R	1.74 $\pm$ 0.07	1.76 $\pm$ 0.09	1.80 $\pm$ 0.08	1.71 $\pm$ 0.07	1.09 $\pm$ 0.08
GFR (ml/min)	L	28.6 $\pm$ 1.41	31.3 $\pm$ 2.54	30.5 $\pm$ 1.99	29.2 $\pm$ 1.78	28.8 $\pm$ 1.69
	R	26.9 $\pm$ 4.27	26.5 $\pm$ 4.11	27.2 $\pm$ 4.51	27.3 $\pm$ 3.92	27.3 $\pm$ 4.37
RPF (ml/min)	L	68.1 $\pm$ 5.02	83.1 $\pm$ 6.73***	87.0 $\pm$ 8.98***	82.8 $\pm$ 7.88***	78.1 $\pm$ 7.11***
	R	60.6 $\pm$ 7.41	66.9 $\pm$ 8.19	65.7 $\pm$ 8.97	67.1 $\pm$ 8.37	65.8 $\pm$ 8.46
Cosm (ml/min)	L	2.75 $\pm$ 0.43	4.31 $\pm$ 0.78***	4.53 $\pm$ 0.83***	4.07 $\pm$ 0.71***	3.82 $\pm$ 0.62***
	R	2.09 $\pm$ 0.29	2.15 $\pm$ 0.29	2.18 $\pm$ 0.29	2.15 $\pm$ 0.27	2.12 $\pm$ 0.24
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	L	0.04 $\pm$ 0.20	0.62 $\pm$ 0.12***	0.68 $\pm$ 0.07***	0.62 $\pm$ 0.09***	0.53 $\pm$ 0.15***
	R	0.39 $\pm$ 0.19	-0.38 $\pm$ 0.28	-0.38 $\pm$ 0.20	-0.43 $\pm$ 0.21	-0.44 $\pm$ 0.22
E <sub>Na</sub> ( $\mu\text{E}_q/\text{min}$ )	L	287.4 $\pm$ 29.15	514.4 $\pm$ 84.31***	528.2 $\pm$ 86.30***	473.2 $\pm$ 67.22***	448.4 $\pm$ 54.73***
	R	251.9 $\pm$ 45.82	256.6 $\pm$ 49.85	257.8 $\pm$ 52.33	256.0 $\pm$ 44.43	255.0 $\pm$ 68.21
R <sub>Na</sub> (%)	L	93.1 $\pm$ 0.85	89.1 $\pm$ 1.40***	88.4 $\pm$ 1.62***	89.0 $\pm$ 1.47***	89.3 $\pm$ 1.47***
	R	92.1 $\pm$ 1.48	93.6 $\pm$ 0.58	913.7 $\pm$ 0.66	93.7 $\pm$ 0.32	93.8 $\pm$ 0.19
E <sub>K</sub> ( $\mu\text{E}_q/\text{min}$ )	L	34.9 $\pm$ 6.38	46.0 $\pm$ 7.31**	46.4 $\pm$ 6.89	43.0 $\pm$ 5.51***	42.9 $\pm$ 4.07***
	R	28.2 $\pm$ 2.11	28.4 $\pm$ 2.02	27.2 $\pm$ 1.27	27.4 $\pm$ 2.41	27.7 $\pm$ 2.75
R <sub>K</sub> (%)	L	74.9 $\pm$ 5.48	70.6 $\pm$ 4.49**	69.4 $\pm$ 4.58***	69.9 $\pm$ 4.19***	69.7 $\pm$ 3.64***
	R	76.1 $\pm$ 4.31	76.0 $\pm$ 3.52	76.6 $\pm$ 4.46	80.0 $\pm$ 3.63	77.3 $\pm$ 3.53

Mean  $\pm$  S.E. from 6 experiments. Asterisks are significance of difference from each control value.

\* =  $p < 0.05$ , \*\* =  $p < 0.02$ , \*\*\* =  $p < 0.01$ . Abbreviations are the same to that of Table I, III.

量 增加의 傾向을 보였으나 뚜렷한 增加現象은 나타나지 않았고 arachidonic acid 100.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i.v.에서와 같이 RPF의 增加의 傾向과 E<sub>K</sub>의 有意性인 增加와 R<sub>K</sub>의 意義있는 減少만을 나타내었다.

**Arachidonic acid의 한쪽 腎動脈內的 作用—** Arachidonic acid를 개의 한쪽 腎動脈內 注入하여 그 結果를 觀察하였다.

Table IV는 arachidonic acid를 腎動脈內에 注入한 實驗 6例中 代表的인 한 例이다.

여기에서 L은 左側의 實驗腎, 다시 말하면 arachidonic acid의 注入腎을, R는 右側의 對照腎을 나타낸다. 尿量을 보면 實驗腎에서의 對照值 1.95와 2.00 ml/min에서 arachidonic acid 10.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  後의 첫 期에서 5.90 ml/min로 約 3倍 程度 增加하였으며 두번째 期에서 6.30 ml/min로 더욱 增加하여 注入한 40분간 增加現象은 繼續되었다.

그러나 對照腎의 變化를 거의 觀察할 수 없었고 두번째 期에서의 약간 증가경향은 過剩의 arachidonic acid의 流入의 結果인듯 하다.

實驗腎에서의 arachidonic acid 注入에 따른 尿量의 增加와 더불어 나타난 腎機能의 變化는 GFR의 약간 增加의 傾向과 RPF의 顯著한 增大의 結果를 나타내었고 C<sub>osm</sub>과 C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>도 實驗腎에 限한 增加를 나타내었다. 나아가 E<sub>Na</sub> 및 E<sub>K</sub>과 R<sub>Na</sub> 및 R<sub>K</sub>도 實驗腎에 限한 增加와 減少現象이 나타났다. 그러나 對照腎에서는 두번째 期에서의 尿量을 비롯한 腎機能의 變化가 對照值에 比하여 增加하는 傾向을 보였으나 意義있는 結果는 아니었다.

Table V는 arachidonic acid 10.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 로 腎動脈에 注入한 實驗 6例를 綜合하여 統計處理한 것이다.

實驗腎에서의 尿量은 2.78  $\pm$  0.53 ml/min에 arachidonic acid 注入開始 後 첫 期에서 4.93  $\pm$  0.88

**Table VI**—Effects of indomethacin on renal action of arachidonic acid (10.0 $\mu$ g/kg/min) infused into a renal of dogs

Times		Control	0' ~ 10'	10' ~ 20'	20' ~ 30'	30' ~ 40'
Parameters						
Vol (ml/min)	L	1.71 $\pm$ 0.31	2.68 $\pm$ 0.15***	2.92 $\pm$ 0.10***	2.82 $\pm$ 0.08***	2.69 $\pm$ 0.11***
	R	2.24 $\pm$ 0.29	2.18 $\pm$ 0.47	2.20 $\pm$ 0.34	2.03 $\pm$ 0.36	1.84 $\pm$ 0.32
GFR (ml/min)	L	15.5 $\pm$ 1.54	17.1 $\pm$ 2.50	19.2 $\pm$ 1.35*	18.4 $\pm$ 1.35*	17.9 $\pm$ 1.37
	R	20.9 $\pm$ 0.93	21.2 $\pm$ 1.29	21.8 $\pm$ 0.99	21.2 $\pm$ 1.23	19.0 $\pm$ 1.00
RPF (ml/min)	L	35.7 $\pm$ 4.36	56.2 $\pm$ 10.2***	58.8 $\pm$ 10.11***	54.3 $\pm$ 10.13***	53.0 $\pm$ 8.58***
	R	43.4 $\pm$ 3.99	55.4 $\pm$ 7.81	55.1 $\pm$ 8.40	53.9 $\pm$ 8.06	54.4 $\pm$ 8.41
Cosm (ml/min)	L	1.83 $\pm$ 0.29	2.33 $\pm$ 0.25**	2.64 $\pm$ 0.28**	2.57 $\pm$ 0.11**	2.44 $\pm$ 0.12**
	R	2.46 $\pm$ 0.22	2.42 $\pm$ 0.32	2.40 $\pm$ 0.35	2.45 $\pm$ 0.46	2.16 $\pm$ 0.32
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	L	-0.12 $\pm$ 0.14	0.35 $\pm$ 0.28***	0.28 $\pm$ 0.14**	0.25 $\pm$ 0.16**	0.25 $\pm$ 0.16**
	R	-0.23 $\pm$ 0.15	-0.24 $\pm$ 0.07	-0.20 $\pm$ 0.11	-0.42 $\pm$ 0.12	-0.32 $\pm$ 0.07
E <sub>Na</sub> ( $\mu$ E <sub>q</sub> /min)	L	235.9 $\pm$ 38.15	307.3 $\pm$ 41.92***	350.8 $\pm$ 23.45***	335.5 $\pm$ 9.82***	324.1 $\pm$ 13.91***
	R	313.3 $\pm$ 23.21	310.3 $\pm$ 38.6	304.3 $\pm$ 44.72	288.3 $\pm$ 45.24	269.6 $\pm$ 38.60
R <sub>Na</sub> (%)	L	90.2 $\pm$ 1.13	87.6 $\pm$ 0.93**	87.6 $\pm$ 0.86**	87.6 $\pm$ 0.78**	87.7 $\pm$ 0.88***
	R	90.0 $\pm$ 0.46	90.4 $\pm$ 0.77	90.7 $\pm$ 0.96	91.1 $\pm$ 1.05	90.5 $\pm$ 1.47
E <sub>K</sub> ( $\mu$ E <sub>q</sub> /min)	L	26.7 $\pm$ 4.22	32.6 $\pm$ 3.91**	35.0 $\pm$ 3.77	34.1 $\pm$ 3.52**	33.1 $\pm$ 3.62**
	R	33.5 $\pm$ 5.14	33.5 $\pm$ 6.33	34.1 $\pm$ 5.68	33.0 $\pm$ 6.20	31.6 $\pm$ 5.48
R <sub>K</sub> (%)	L	65.6 $\pm$ 4.34	58.5 $\pm$ 5.48**	63.2 $\pm$ 3.87*	62.7 $\pm$ 3.64*	62.7 $\pm$ 3.78*
	R	68.7 $\pm$ 3.58	69.5 $\pm$ 2.52	70.2 $\pm$ 4.14	69.9 $\pm$ 3.94	65.7 $\pm$ 7.33

Mean $\pm$ S.E. from 6 experiments. Indomethacin (10 mg/kg) was administered intravenously. Abbreviations are the same to that of Table IV.

mI/min로 增大되었고 두번째 期에선 5.21 $\pm$ 0.91 mI/min로 最大의 增加를 나타내었으며 그 뒤에 계속적인 有意性 增大를 나타내었다. 이 때 實驗腎의 GFR는 增加傾向은 있었으나 有意性인 變化는 觀察할 수 없었으나 RPF는 尿量의 增加에 比例하여 增加하였음을 觀察할 수 있었다. 다시 말하면 對照值 68.1 $\pm$ 5.02 mI/min에서 첫 期에 83.1 $\pm$ 6.73 mI/min으로 增加하였고 두번째 期에서 87.0 $\pm$ 9.98 mI/min로 最大値를 나타내었으며 그 後期에서 계속적으로 有意性인 增加現象을 나타내었다. 또한 C<sub>osm</sub>와 C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>도 尿量의 增加와 比例하여 增大되었음을 確認할 수 있었고 E<sub>Na</sub>와 E<sub>K</sub>도 두번째 期에서 最大値를 나타내면서 尿量의 增加比例와 一致하였음을 알 수 있었다. 이에 따라 R<sub>Na</sub>와 R<sub>K</sub>는 尿量의 增加와 反比例로 減少하였다. 그러나 對照腎에서는 尿量을 비롯한 腎臟 全機能에서 하등의 有意性인 變化를 觀察할 수 없었다.

한쪽 腎動脈內的 Arachidonic acid의 作用에 對한 Indomethacin의 영향—Indomethacin은 arachidonic acid가 prostaglandin으로의 變化에 關與하는 cyclooxygenase의 作用을 抑制하는 藥物<sup>6,13,14</sup>이다. 다시 말하면 arachidonic acid로부터 prostaglandine의 合成을 抑制하는 藥物이다. 이 indomethacin의 處理下에서 arachidonic acid를 한쪽 腎動脈에 注入하여 그 結果를 觀察하였다.

Table VI은 indomethacin을 10.0 mg/kg i.v.로 처리한 개의 한쪽 腎動脈內에 arachidonic acid를 10.0  $\mu$ g/kg/min로 注入한 6例의 實驗結果를 綜合 處理한 것이다.

Table VI에서 보면 arachidonic acid에 의한 實驗腎의 尿量을 비롯한 腎臟의 全機能의 變化가 indomethacin을 처리하지 않았을 때와 아주 類似한 結果를 나타내었다.

尿量은 1.71 $\pm$ 0.31 mI/min에서 arachidonic

acid의 첫 期에  $2.68 \pm 0.15 \text{ ml/min}$ 로 1.6倍 程度 增加하였고 두번째 期에 最大의 增大現象을 나타내어  $2.92 \pm 0.1 \text{ ml/min}$ 로서 1.7倍 程度 增加하였다. 계속하여 세번째 네번째 期에서 增大現象을 나타내었다. 이와 같은 結果는 indomethacin을 처리하지 않은 개에서의 實驗腎에서의 尿量이 對照值  $2.78 \pm 0.53 \text{ ml/min}$ 에 對하여 첫번째와 두번째 期에서의 약 1.8倍 및 1.9倍의 增加現象과 커다란 差異를 發見할 수 없는 結果이다. 이 때 實驗腎에서의 RPF  $35.7 \pm 4.36 \text{ ml/min}$ 에서 첫번째와 두번째 期에서 各 各 1.6倍와 1.7倍 程度의 增加는 arachidonic acid만의 實驗에서의 1.2倍와 1.3倍의 增大를 나타내어 두 實驗間에 差異가 없음을 發見할 수 있었다.

### 考 察

Prostaglandins의 前驅體로 알려진 arachidonic acid를 개의 動脈內의 投與하였을 때 腎臟機能에 有意性인 變化를 觀察할 수 없었으나 개의 한쪽 腎 動脈內에 arachidonic acid를 投與하였을 때는 注入腎에 限한 顯著한 利尿作用과 더불어 腎血流量(RPF)의 뚜렷한 增加를 나타내었다. 나아가 滲透質과 自由水의 除去率( $C_{osm}$ ,  $C_{H_2O}$ )도 다같이 有意性인 增加를 나타내었고 尿中  $\text{Na}^+$ 과  $\text{K}^+$ 의 排泄量( $E_{\text{Na}}$ 와  $E_{\text{K}}$ )의 뚜렷한 增加와 腎細尿管에서의  $\text{Na}^+$ 과  $\text{K}^+$ 의 再吸收率( $R_{\text{Na}}$ 와  $R_{\text{K}}$ )의 有意性인 減少를 나타내었다. 그러나 對照腎은 全機能에서 何等의 變化를 觀察할 수 없었다.

한쪽 腎動脈內의 arachidonic acid의 腎臟作用은 cyclooxygenase의 억제제인 indomethacin 靜脈內 投與에 의하여 影響을 받지 않았다.

이상의 結果로 보아 arachidonic acid는 直接的인 腎血流量學的 變化 卽 vas efferens의 擴張에 따른 postglomerular resistance의 減少에 起因되는 것으로 思料된다.

Arachidonic acid를 한쪽 腎動脈內 注入時 나타난 利尿作用에 對한 기전을 檢討하여 보면 첫째 腎細尿管에서의 電解質의 再吸收 抑制를 들 수 있다. 다시 말하면 尿中の  $\text{Na}^+$ 과  $\text{K}^+$ 의 增加와 腎細尿管에서의  $\text{Na}^+$ 과  $\text{K}^+$ 의 再吸收率이 減少되었기 때문이다. 이 때의 腎細尿管에서의 再吸收抑制하는 곳은 近位細尿管이라고 推定된다. 왜냐하면 遠位細尿管

및 集合管에서의  $\text{Na}$  再吸收抑制는  $\text{Na}$  배설량의 增大와 더불어  $C_{H_2O}$ 의 減少를 가져올 것이고 Henle's loop에서의  $\text{Na}$  再吸收의 抑制 역시  $\text{Na}$  배설량의 增加와  $C_{H_2O}$  減少 및 濃縮能力의 減退를 가져올 것이다. 近位細尿管에서 水分이  $\text{Na}$  再吸收에 따라 等張의 再吸收되기 때문에  $\text{Na}$ 의 再吸收가 抑制된다면 多量의 等張液이 下位 nephron에 供給될 것이고 本 實驗에서 나타난 바와 같이 尿中  $\text{Na}$  배설량의 增加와 아울러  $C_{H_2O}$  및  $C_{osm}$ 와 增加가 增加할 것이기 때문이다.<sup>18,19</sup> 그러나 arachidonic acid를 腎動脈에 注入하였을 때 나타난 利尿作用 기전은 單純한 腎細尿管에서 電解質 再吸收抑制만으로는 說明할 수는 없는 것 같다. 그 理由는 RPF의 顯著한 增加와 GFR의 不變에 의한 濾過分率(filtration fraction =  $\text{GFR/RPF} \times 100 = \text{FF}$ )가 뚜렷하게 減少하였기 때문에 腎臟血流量學的 變化에 의한 關與를 完全히 排除할 수가 없다. 腎臟의 血流과 絲絨體濾過率은 輸入管(vas afferens)과 輸出管(vas efferens)의 相對的인 tone의 變動에 依하여 調節되고 있다.<sup>20</sup> 仔細히 說明하면 vas afferens의 tone이 減少하여 이것이 擴張하면 腎血流量과 함께 濾過率이 增加하며 이의 縮少는 腎血流量과 濾過率 兩者가 減少하나 이 境遇에도 FF에는 變化를 가져오지 않는다. 反對로 vas efferens의 縮少는 腎血流量 減少와 濾過率의 增加를 가져오므로 FF는 增加하게 되며 이의 擴張, 卽 tone의 減少 또는 postglomerular resistance의 減少時에는 腎血流量의 增加와 同時에 濾過壓의 減退로 因한 濾過率의 減少가 온다. 따라서 FF도 減少하게 된다. 本 研究의 結果 RPF는 顯著하게 增加하였는데도 GFR는 약간 增加傾向이거나 不變하였으므로 FF의 減少를 나타내었다. 그러므로 腎臟內의 血流量學的 變化는 主로 vas efferens의 擴張과 postglomerular resistance의 減少에 起因한다고 볼 수 있다. 그러나 絲絨體에서 濾過된  $\text{Na}$ 量의 增加가 없었기 때문에 尿中에 배설되는  $\text{Na}$ 量의 增加는 腎細尿管에서  $\text{Na}$  再吸收가 抑制되어온 것으로 생각할 수 밖에 없다. 그러나 一般的으로 사용되는 利尿劑에서 나타나는 것처럼 細尿管의  $\text{Na}$ -pump의 抑制에만 局限한 것으로 볼 수는 없다. 왜냐하면 尿量의 增加와 尿中  $\text{Na}$  배설량, 또 RPF와는 相互關係의 成立은 오히려 arachidonic acid의 利尿作用이 腎細尿管에 의

한 것이 아니라 腎血流的 變動에 起因되는 것으로 推測할 수 있기 때문이다.

腎臟生理學的의 知見<sup>18,21)</sup>에 따르면 近位細尿管에 있어서의 Na 再吸收는 단순하게 peritubular membrane에 있는 active Na-pump에 依해서만이 아니라, peritubular capillary 內의 physical force 卽 colloid osmotic pressure와 hydrostatic pressure에 依하여서 크게 影響을 받는 것으로 알려져 있다. 또한 腎內血流 特히 髓質血流的 變動이 腎機能에 미치는 影響이 強調되어지고 있다.

위와 같은 腎臟生理的의 知見을 土臺로 說明하면 먼저 arachidonic acid의 利尿作用時 RPF의 增大와 FF의 減少와 關聯하여 생각할 수 있다. Arachidonic acid의 投與前의 FF는 42였다. 따라서 postglomerular plasma flow는 58 ml/min가 되며 postglomerular oncotic pressure는 43 mmHg ( $25 \times 58 / 100 = 43$ )되고 arachidonic acid 後의 最大反應期인 제 2期에서의 FF는 35였다. 이때의 postglomerular plasma flow는 65 ml/min이며 postglomerular oncotic pressure는 38 mmHg로 減少한다. 또한 postglomerular blood도 增加하므로 hydrostatic pressure는 增加할 것이다. 따라서 이 두 가지 변동은 모두 lateral interspace로부터 capillary lumen 內로의 filtrate의 再吸收를 抑制할 것이고 tight junction을 통한 tubular lumen 內로의 逆擴散이 커지게 되어 再吸收의 抑制가 일어날 것으로 생각된다.<sup>24,25)</sup> 또한 kallidin의 實驗에서 나타나는 것처럼 GFR 없이 RPF만이 增加는 腎髓質血流的 增大는 對血流通增幅系에 依하여 髓質組織內에 形成된 高張性的의 流出을 招來하므로 腎臟濃縮能力을 低下시킨다는 것이 알려져 있다.<sup>22,26)</sup> 이런 점을 綜合하여 볼 때 arachidonic acid 腎動脈內의 利尿作用機轉은 postglomerular resistance의 減少가 主要原因인 것으로 思料된다.

위와 같은 arachidonic acid의 腎動脈內의 腎臟作用機轉이 prostaglandin E<sub>1</sub>나 A<sub>1</sub>의 作用과 類似함을 觀察<sup>20)</sup>할 수 있고 또한 緒論에서 言及한 바와 같이 arachidonic acid의 여러 가지 腎臟作用은 prostaglandin으로 變化한 후에야 그 作用發現이 可能하다는 점과 關聯시켜 볼 때 本 實驗에서의 結果로 arachidonic acid의 直接作用이 아니라

prostaglandins으로 變化 後의 作用으로 判斷할 수 있으나 이를 肯定할 수 없는 것은 本 實驗에서의 indomethacin과의 相關性이다. Indomethacin 처리한 개에서도 arachidonic acid의 作用은 如前히 나타났다. 또한 이 indomethacin의 投與量은 cyclooxygenase의 活性을 遮斷하는데 充分한 양으로 評價된다.<sup>6,13,14,28)</sup> 그러므로 本 實驗에서 나타난 arachidonic acid의 腎臟作用은 prostaglandins으로의 變化 後 作用이 아니라 直接作用으로 생각된다. 그러면 靜脈內의 arachidonic acid가 腎臟機能에 何等의 影響을 미치지 못한 점은 어떻게 생각할 것인가. 먼저 投與量이다. 腎動脈內의 投與量은 10.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 인데 比하여 靜脈內에는 이의 10倍인 100.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 였다. 처음 100.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , i.v.는 적은 양이라고 생각할 수 있으나 100.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , i.v.는 결코 有效量에 未達되는 量이라고는 생각지 않는다. 그런데도 腎臟機能에 影響을 미치지 못하는 것은 arachidonic acid가 靜脈內 注入시 腎臟內에 注入되기 前에 血液內의 어떤 enzyme에 依하여 分解 代謝됨에 따라 腎臟作用이 나타나지 않는 것으로 생각된다. 그렇지 않고 原狀의 arachidonic acid가 腎動脈內 流入된다면 腎臟作用을 나타낼 것이고 더욱이 腎臟內에서 prostaglandins으로 變化하여 腎臟作用을 나타내는 것이라면 腎臟作用의 出現은 當然한 것이 된다. 그런데도 그렇지 않은 것은 arachidonic acid 自體가 腎臟作用을 나타내는 것으로 생각하는 것이 더욱 妥當性을 갖는다.

Arachidonic acid를 靜脈內 投與시 100.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 에서 一過性인 血壓降下를 나타내었으나 100.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 에서는 血壓變化에 전혀 影響을 미치지 않는다(未發表).

따라서 靜脈內의 arachidonic acid의 腎臟作用의 不現이 血壓變化에 따른 것이 아님이 확실하다.

## 結 論

Prostaglandins의 前驅體인 arachidonic acid를 개의 靜脈內에 投與하였을 때(100.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 100.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) 腎臟機能 變化에 有意性인 影響을 미치지 않았으나 한쪽 腎動脈內의 arachidonic acid 注入(10.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )은 注入腎에 限한 뚜렷한 利尿作用과 더불어 腎血流量(RPF)은 현저하게



增加하였으나 絲球體 濾過率(GFR)은 不變하였다. 나아가 添透質 및 自由水의 除去率( $C_{osm}$ ,  $C_{H_2O}$ )의 增加와 더불어 尿中  $Na^+$ 과  $K^+$ 의 배설량( $E_{Na}$ ,  $E_K$ )이 增大되었으며 腎細尿管에서의  $Na^+$ 과  $K^+$ 의 再吸收率( $R_{Na}$ ,  $R_K$ )의 有意性인 減少를 나타내었다. 그러나 對照腎은 全 機能에서 何等의 變化를 觀察할 수 없었다.

한쪽 腎動脈內的 arachidonic acid의 利尿作用은 cyclooxygenase의 抑制劑인 indomethacin의 靜脈內 投與에 依하여 影響을 받지 않았다.

以上的 結果를 보아 arachidonic acid는 利尿作用을 나타내며 이는 arachidonic acid의 直接的인 腎血流力學的 變化 卽 vas efferens의 擴張에 따른 postglomerular resistance의 減少에 起因되는 것으로 思料된다.

## 文 獻

- 1) Gilman, A.L., Goodman, L.S., Rall, T.W. and Murad, F.: The pharmacological basis of therapeutics 7th ed, macmillan publ., Co., New York, p. 660 (1984).
- 2) *Ibid*, p. 661.
- 3) Craven, P.A. and DeRubertis, F.R.:  $Ca^{2+}$  calmodulin-dependent release of arachidonic acid for renal medullary prostaglandin synthesis. *J. Biol. Chem.*, **258**, 4814 (1983).
- 4) Cooper, C.L. and Malik, K.U.: Mechanism of action of vasopression on prostaglandin synthesis and vascular function in the isolated rat kidney; effect of calcium antagonists and calmodulin inhibitors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **220**, 139 (1984).
- 5) Zusman, R.M. and Keiser, H.R.: Prostaglandin  $E_2$  biosynthesis by rabbit renomedullary interstitial cells in tissue culture; Mechanism of stimulation by angiotensin II, bradykinin and arginine vasopressin. *J. Biol. Chem.*, **252**, 2069 (1977).
- 6) Susic, H. and Malik, K.U.: Attenuation by arachidonic acid of the effect of vasoconstrictor stimuli in the canine kidney. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **219**, 377 (1981).
- 7) Needleman, P., Bronson, S.D., Wyche, A. and Siva-koff, M.: Cardiac and renal prostaglandin  $I_2$ . Biosynthesis and biological effects in isolated perfused rabbit tissue. *J. Clin. Invest.*, **61**, 381 (1978).
- 8) Terragno, N.A., Terragno, A., Early, J.A., Roberts, M.A. and McGiff, J.C.: Endogenous prostaglandin synthesis inhibitor in the renal cortex. Effects on production of prostacyclin by renal blood vessels. *Clin. Sci. Med.*, **55**, 199S (1978).
- 9) Hassid, A., Konieczkowski, M. and Dunn, J.J.: Prostaglandin synthesis in isolated rat kidney glomeruli. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **76**, 1155 (1979).
- 10) Chapnick, B.M., Paustain, P.W., Klainer, E., Joiner, P.D., Hyman, A.L. and Kadowitz, P.J.: Influence of prostaglandin  $E_A$  and  $F$  on vasoconstrictor responses to norepinephrine, renal nerve stimulation and angiotensin in the feline kidney. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **196**, 44 (1976).
- 11) Hedqvist, P.: Actions of prostacyclin( $PGI_2$ ) on adrenergic neuroeffector transmission in the rabbit kidney. *Prostaglandins*, **17**, 249 (1979).
- 12) Malik, K.U. and Nasiletti, A.: Effect of bradykinin at the vascular neuroeffector junction. In vascular neuroeffector mechanisms, ed. by J.A. Bevan, R. Godfraind, R.A. Maxwell and D.M. Vanhoutte, pp. 76-82, Raven Press, New York (1980).
- 13) Nascimento, L., Fiallo, A.J., Negrom, M.T., Cruz, N. Ayala, J.M., Refael Baquero and Manuel, M.M.: Action of indomethacin on furosemide-induced renin release in the dog and the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **210**, 147 (1979).
- 14) Data, J.L., Rane, A., Gerkens, J., Wilkison, G.R., Nies, A.A. and Branch, R.A.: The influence of indomethacin in pharmacokinetics, diuretic response and hemodynamics of furosemide in the dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **206**, 431 (1978).
- 15) Phillis, B.A.: Quantative clinical chemistry by peters and Van Slyke, Baltimore, Williams & Wilkins, Vol. 2, Methods (1944).
- 16) Smith, H.W., Finkelstein, N. Aliminosa, L., Crawford, B. and Graber, B.: The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog. and man. *J. Clin. Invest.*, **21**, 388 (1945).
- 17) Snedecor, G.W. and Cochran, W.G.: Statistical Methods, 6th ed, Iowa (1973).
- 18) Pitts, R.F.: Physiology of the kidney and body fluids. Yearbook Med. Publ., Chocagp. 3rd ed (1974).
- 19) Suki, W., Rector, F.C., Jr. and Seldin, D.W.: The

- site of action of furosemide and other sulfonamide diuretics in the dog. *J. Clin. Invest.*, **44**, 1458 (1965).
- 20) Valtin, H.: Renal function, Mechanisms preserving fluid and solute. Little, Brown Co. Boston, p. 89 (1973).
- 21) Windhager, E.E.: Some aspects of proximal tubular salt reabsorption. *Fed. Proc.*, **33**, 21 (1974).
- 22) Kramer, K., Thureau, K. and Deetjen, P.: Hamodynamik des Nierenmarkes. *Arch. ges. Physiol.*, **270**, 251 (1960).
- 23) Pilkington, L.A., Binder, R., deHaas, J.C. M. and Pitts, R.F. Intrarenal distribution of blood flow. *Am. J. Physiol.*, **208**, 1107 (1965).
- 24) Kook, W.Y.: Influence of prostaglandin E<sub>2</sub> administered intraventricularly on the renal function of the rabbit. *Chonnam Medical Journal.*, **11**, 883 (1974).
- 25) Lewy, J.E. and Windhager, E.E.: Peritubular control of proximal tubular fluid reabsorption in the rat kidney. *Am. J. Physiol.*, **214**, 943 (1958).
- 26) Berliner, R.W. and Bennett, C.M.: Concentration of urine in the mammalian kidney. *Am. J. Med.*, **42**, 777 (1967).
- 27) Gross, J.B. and Bartter, F.C.: Effects of prostaglandins E<sub>1</sub>, A<sub>1</sub>, and F<sub>2</sub> on renal handling of salt and water. *Am. J. Physiol.*, **225**, (1973).
- 28) Feigen, L.P., Klainer, E., Chapnick, B.M. and Kadwitz, P.J.: The effect of indomethacin on renal function in pentobarbital-anestized dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **198**, 457 (1976).