

돔페리돈의 신장작용

고석태# · 최홍석

조선대학교 약학대학

(Received August 31, 1993)

Renal Action of Domperidone in Dog

Suk Tai Ko# and Hong Suk Choi

College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea

Abstract—Renal action of domperidone known as dopamine receptor blocker and effect of domperidone on renal function of dopamine were investigated in dog. Domperidone, when administered into vein, produced diuretic action by the improvement of renal hemodynamic state, when given into a renal artery, elicited diuretic action accompanied with natriuresis in only experimental kidney, whereas domperidone given into carotid artery exhibited antidiuretic action by the decrease of Na^+ excretion in urine. Diuretic action of dopamine was not influenced by domperidone given into vein or into a renal artery, was blocked by domperidone given into carotid artery. Above results suggest that domperidone produced both peripheral diuretic and central antidiuretic action, and domperidone do not block diuretic action by renal hemodynamic improvement of dopamine in kidney.

Keywords □ domperidone, diuretic and antidiuretic action, dog kidney, dopamine.

Domperidone은 benzimidazole유도체의 dopamine 길항제이나 뇌혈액관문은 극히 적은량만이 통과한다. 따라서 다른 dopamine길항제인 metoclopramide와는 달리 parkinsonism을 유발하지 않는다.¹⁾ Domperidone은 DA-sensitive adenylylase에 전혀 작용이 없으나²⁾ CNS의 D_2 -binding site에는 특이적인 ligand임이 알려져 있을뿐 아니라³⁾ 말초의 DA_2 수용체에서의 고도의 선택적 길항제⁴⁾이므로 dopamine수용체의 아형(subtype)을 규명 하는데 있어서 매우 유용한 약물로 알려져있다.⁵⁾ Dopamine은 신혈관과 신세뇨관에 작용하여 신장 기능을 조절하는 역할을 한다.^{6,7)} Dopamine을 개의 정맥내에 투여하면 신혈류량의 증가에 의한 사구체 여과율의 증가와 더불어 신수질혈류의 증대에 의하여 이뇨작용을 나타내는가 하면⁸⁾ 다른 실험동물과 사람에게 dopamine을 주입하면 신혈관의 확장과 Na 배설 촉진작용이 나타난다.⁶⁾ 신장의 교감

신경계는 dopamine계를 포함하고 있으며 이 dopamine계는 교감신경말단으로 부터 norepinephrine의 유리를 억제하거나^{5,10)} 또는 혈관 평활근세포에서의 직접작용⁵⁾에 의하여 신혈관저항에 영향을 미치는 것으로 알려졌다. 결과적으로 신장은 신기능에 영향을 미치는 parahormone으로 작용하는 dopamine을 합성할 가능성이 있다고 보고되었다.⁷⁾ 또한 이 dopamine을 가토의 측뇌실에 투여하는 실험에서 중추에 있는 D_1 -수용체를 통해서신 신혈류학의 감퇴를 초래하여 항이뇨적인 영향을 미침과 동시에 D_2 -수용체를 통해서신 natriuretic factor를 유리하여 D_1 -수용체를 통하는 결과와는 신장기능에 상반되는 영향을 미치고 있음을 암시하였다.¹¹⁾ 또한 중추에서는 dopamine효능약으로, 말초에서는 dopamine길항제로 작용하는 bromocriptine은 개의 정맥내에 투여시 신혈류학적 변화에 의하여 이뇨작용을 나타내었으나 개의 신장에서의 dopamine의 이뇨작용을 차단하지 못하였다¹²⁾

#본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

따라서 본 실험에서는 개를 이용하여 domperidone의 신장기능에 대한 영향을 관찰하고 나아가 dopamine의 신장작용과의 관계를 검토하여 개의 신장기능에 관여하는 dopamine의 수용체의 subtype(아형)를 규명하고자 하였다.

실험방법

재료— 사용약물은 domperidone(Janssen, U.S.A.), creatinine anhydrous(Sigma, U.S.A.), p-aminohippuric acid(PAH, Sigma, U.S.A.), pentobarbital sodium (Entobar[®] 한림제약, 한국), dopamine HCl(Sigma, U.S.A.) 등이며 domperidone은 99.9 % absolute alcohol에 1.5 mg/ml비로 용해시켜 stock soln. 으로 저장하였다가 사용직전 30 % alcohol-saline이 되게 희석하여 사용하였고 pentobarbital sodium은 주사제를 그대로 사용하였으며 dopamine은 acid-saline(pH=4)에 용해시켜 사용하였고 다른 약물은 0.9% 생리식염수에 용해시켜 사용하였다.

사용기기는 spectrophotometer(Colemen, U.S.A.), flamephotometer(Ciba-Corning, England), osmometer(Advanced, U.S.A.), peristaltic pump(Tokyo Rikakikai, Japan), infusion pump(Harvard, U.S.A.), physiography(Grass, U.S.A.), centrifuge(KoKusan, Japan) 등이었다. 실험동물은 체중 9.0~15.0 kg의 자웅 잡견을 사용하였다.

방법— 실험동물은 실험전일 절식시켰으나 물은 자유로이 취하도록 하였다. 마취는 pentobarbital sodium을 35.0 mg/kg, i.v.로 투여하였으며 필요에 따라 추가투여하였다.

마취된 개는 동물고정대에 배위로 고정하고 호흡을 용이하게 하기 위하여 endotracheal tube를 기도내에 삽입 고정하였다. 주입액은 상지정맥내에 peristaltic pump를 이용하여 주입하였다. 집뇨는 마취된 개를 정중절개로 개복하고 양측수뇨관에 적당한 크기의 polyethylene관을 삽입고정하여 시행하였다. 약물투여는 정맥내에 투여하는 경우는 주입액을 주입하는 상지정맥을 이용하였고, 한쪽 신동맥내에 약물을 투여하는 경우는 양측수뇨관에 P.E.관을 삽입 고정하여 노를 따로 모으도록 한 다음 개를 좌좌위로 좌측절개로 좌측 신동맥을 노출시켜 낚시 모양으로 구부린

23 gage 주사침을 P.E.관으로 harvard infusion pump와 연결한 다음 신동맥내로 천자하여 18 ml/hr의 속도로 생리식염수를 주사하여 주사침이 막히지 않도록 하였다가 약액과 교환하여 주입하거나 주사기를 이용하여 bolus로 주사하였다. 경동맥내에 약물을 투여하는 경우는 경부를 절개하여 경맥을 노출시킨 후 신동맥내 약물을 투여하였을 때와 같은 방법으로 하되 낚시모양의 주사침을 경동맥내로 천자하여 시행하였다. 이때의 생리식염수의 주입속도는 12.0 ml/hr로 하였다. Clearance물질인 creatinine과 P-aminohippuric acid(PAH)는 일정한 농도에 일시에 도달하도록 초회량(creatinine = 500 mg/kg, PAH = 6 ml/kg)을 정맥내에 투여한 후 곧이어 노중에 배설되는 양만큼 주입액에 첨가하여 혈중농도가 일정하게 유지하도록 하였다. 매 clearance중간기에 고동맥내에 heparin-saline으로 채운 polyethylene관을 삽입고정하여 채혈하고 곧 원심분리하여 분리한 혈청을 냉장고에 보관 하였다가 노와 함께 분석에 사용하였다. 사구체여과율은 creatinine clearance로, 신혈류량은 PAH의 clearance를 구하여 측정하였고 혈압변동은 고동맥에 pressure transducer를 연결하여 physiograph 상에 기록하여 계속하였다. Clearance물질인 creatinine과 PAH의 분석은 각각 Philips¹³⁾ 방법과 Smith¹⁴⁾ 등의 방법에 의하였으며 Na⁺과 K⁺는 flame photometer로, osmolarity는 osmometer로 측정하였다. 통계적 유의성검토는 대조치로부터의 변화를 student paried %t% test¹⁵⁾로 하였다.

실험결과

Domperidone의 신장작용— Domperidone을 정맥, 신동맥 및 경동맥내에 투여하여 신장기능에 나타내는 영향의 차를 검토하였다.

정맥내 투여한 domperidone의 신장작용— 생리식염수의 일정량을 정맥내에 주입하여 노의 배출량이 일정하게 되었을 때 두번의 대조기의 노량을 측정한다 다음 domperidone 100.0 µg/kg의 비로 정맥내에 투여하였을때 노량이 증가하였다. 이때의 신기능변화를 관찰하면 사구체여과율(GFR)은 별다른 변화를 관찰할수 없었으나 신혈류량(RPF)은 뚜렷하게 증가하였고 삼투질제거율(C_{osm})은 변화가 없었으나 자유수제거율

(CH₂O)은 증대되었다. 또한 뇨중 Na⁺의 배설량(E_{Na})은 증가하였으나 신세뇨관에서의 Na⁺ 재흡수율(R_{Na})의 변화를 발견할 수 없었다.

Table I은 domperidone 100.0 µg/kg, i.v.로 투여한 실험 4례중 대표적한 한 예이다.

Table II는 domperidone의 량을 증량하여 300.0 µg/kg, i.v.로 투여한 실험 6례를 종합하여 통계처리 한 것이다. Table II에서도 Table I에서 나타난 결과와 유사하며 뇨량과 더불어 RPF, CH₂O 및 E_{Na}가 유의성인 증가를 나타내었다. 뇨량을 보면 대조치 3.71±0.55(mean±S.E.) ml/min에서 첫번째기에서는 4.13±0.39 ml/min로 증가의 경향만을 나타내었으나 두번째,

세번째 및 네번째기에서는 4.43±0.44, 4.48±0.44 및 4.50±0.47 ml/min로 통계적으로 유의있는 증가를 나타내었다. 이때의 신기능 중 RPF와 CH₂O와 E_{Na}가 뇨량의 유의성인 증가에 비례하여 증가하였을 뿐 아니라 통계적인 유의성도 나타내었다.

신동맥에 투여한 domperidone의 신장작용—Domperidone의 정맥내 투여시에 나타난 이뇨작용이 신장내에서의 직접작용인지 그렇지 않으면 이차적인 작용인가를 검토하기 위하여 domperidone을 한쪽 신동맥내에 주입하면서 주입신의 신기능 변화를 domperidone을 투여하지 않는 다른 신장기능 변화를 대조치로 하여 비교 관찰하였다.

Table I—An representative experiment showing the effect of domperidone given into vein on renal function in Dog

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF	Cosm (ml/min)	CH ₂ O	E _{Na} (µE _q /min)	R _{Na} (%)	E _K (µE _q /min)	R _K (%)
0~10	4.20	74.0	167.0	3.27	0.93	319.0	97.5	81.0	77.9
10~20	4.25	74.3	167.3	3.34	0.91	320.0	97.0	81.4	77.0
Domperidone 100.0 g/kg, i.v.									
20~30	4.70	74.0	172.0	3.49	1.21	349.7	96.9	79.0	78.7
30~40	5.15	75.3	187.5	3.60	1.55	372.3	96.7	78.8	79.1
40~50	4.85	76.0	187.6	3.61	1.24	371.0	96.8	82.5	78.3
50~60	4.65	74.0	180.3	3.53	1.12	365.5	97.0	83.7	80.0

Data from Expt. No.684. Abbreviation: Vol:Urine flow rate. GFR: Glomular filtration rates calculated by creatinine clearance. RPF: Renal plasma flows calculated by p-aminohippuric acid clearance. Cosm and CH₂O: Clearance of osmolar substance and free water, resp.. E_{Na} and E_K: Amounts of sodium and potassium excreted in urine, resp.. R_{Na} and R_K: Reabsorption rates of sodium and potassium in renal tubules, resp.

Table II—Effect of domperidone(300 µg/kg) given into vein on renal function in Dog

Parameters	Time				
	Control	0'~10'	10'~20'	20'~30'	30'~40'
vol(ml/min)	3.71± 0.55	4.13± 0.39	4.43± 0.44*	4.48± 0.44*	4.50± 0.47*
GFR(ml/min)	69.3 ± 8.18	71.6 ± 7.73	70.8 ± 8.23	71.4 ± 7.09	75.1 ± 8.04
RPF(ml/min)	135.7 ± 10.88	138.4 ± 4.67	151.3 ± 11.87*	146.8 ± 9.90*	154.5 ± 11.97*
Cosm(ml/min)	4.21 ± 0.57	4.27± 0.46	4.43± 0.50	4.68± 0.59	4.82± 0.61
CH ₂ O(ml/min)	-0.31± 0.40	-0.14± 0.43	0.20± 0.45*	-0.20± 0.46	-0.16± 0.34
E _{Na} (µE _q /min)	470.5 ± 88.33	490.3 ± 31.59	496.0 ± 34.79*	555.7 ± 38.74*	558.0 ± 40.39*
R _{Na} (%)	95.4 ± 0.57	95.3 ± 0.52	94.9 ± 0.61	94.7 ± 0.69	94.8 ± 0.74
E _K (µE _q /min)	64.7 ± 5.49	63.1 ± 5.47	61.7 ± 6.02	64.9 ± 5.91	66.4 ± 5.64
R _K (%)	79.9 ± 2.63	81.1 ± 2.65	81.0 ± 2.96	80.8 ± 2.50	81.2 ± 2.35

Mean±S.E. from 6 experiments. Asterisks indicate the significant changes by comparing with corresponding control values. Abbreviations are the same in Table I.

Table III—Effect of domperidone(5.0 µg/kg/min) infused into a renal artery on renal function in Dog.

Parameters	Time		0'~10'	10'~20'	20'~30'
	Control				
Vol(ml/min)	L	2.28 ± 0.24	2.70 ± 0.26*	2.70 ± 0.32*	2.38 ± 0.27
	R	2.71 ± 0.21	2.38 ± 0.20	2.27 ± 0.24	2.18 ± 0.27
GFR(ml/min)	L	17.7 ± 1.88	16.7 ± 1.88	19.4 ± 2.31	19.0 ± 2.17
	R	28.3 ± 2.36	26.6 ± 2.72	27.7 ± 2.56	26.7 ± 2.84
RPF(ml/min)	L	40.0 ± 4.43	38.0 ± 3.80	43.5 ± 4.84	42.7 ± 4.83
	R	57.5 ± 4.32	52.3 ± 3.89	54.8 ± 3.78	51.0 ± 4.43
Cosm(ml/min)	L	1.81 ± 0.38	2.36 ± 0.44*	2.46 ± 0.62	2.21 ± 0.54
	R	2.48 ± 0.07	2.29 ± 0.11	2.33 ± 0.14	2.25 ± 0.12
CH ₂ O(ml/min)	L	0.46 ± 0.14	0.34 ± 0.10	0.24 ± 0.09	0.17 ± 0.10
	R	0.23 ± 0.17	0.09 ± 0.14	-0.06 ± 0.16	-0.07 ± 0.15
E _{Na} (µEq/min)	L	222.3 ± 24.01	295.5 ± 31.07*	295.1 ± 38.62*	260.6 ± 31.89
	R	305.4 ± 11.11	282.4 ± 17.26	280.3 ± 18.88	275.0 ± 22.12
R _{Na} (%)	L	91.4 ± 0.29	87.2 ± 1.33*	90.2 ± 0.74*	91.3 ± 0.80
	R	92.6 ± 0.64	92.7 ± 0.65	93.2 ± 0.22	93.0 ± 0.30
E _K (µEq/min)	L	22.8 ± 2.64	25.1 ± 2.79*	26.7 ± 3.36*	25.8 ± 3.20
	R	31.4 ± 2.58	31.4 ± 3.34	31.4 ± 3.31	29.3 ± 3.96
R _K (%)	L	74.4 ± 0.92	69.9 ± 0.46	73.7 ± 1.12	74.4 ± 1.70
	R	77.5 ± 1.30	76.4 ± 0.16	77.5 ± 0.39	78.3 ± 1.30

Mean ± S.E. from 6 experiments. L: Left experimental kidney. R: Right control kidney. Other abbreviations are the same in Table I and II.

Table III은 domperidone을 한쪽 실험신장에 5.0 µg/kg/min로 주입한 실험 6례를 종합한 것이다. Table III에서 나타난 바와 같이 실험신장(L)에서 노량의 증가가 나타났으나 대조신장(R)에서는 아무런 변화를 관찰할 수 없었다. 주입신장(실험신장=L)에서의 노량은 2.28 ± 0.24 ml/min의 대조치에 비하여 domperidone 주입 후 첫번째기와 두번째기에서 각각 2.70 ± 0.26과 2.70 ± 0.32 ml/min로 유의있게 증가하였으나 세번째기에서는 2.38 ± 0.27 ml/min로 변화가 없었다. 노량증가시의 신기능 변화는 C_{osm}와 E_{Na}와 E_K의 증가와 R_{Na}와 R_K의 감소가 나타났었다. 그러나 대조신에서는 오히려 노량을 비롯한 신장의 전기능이 통계적 유의성은 없었으나 감소의 경향을 나타내었다.

Table IV는 domperidone을 15.0 µg/kg/min로 한쪽 실험신장에 주입한 실험 6례를 종합한 것이다. 여기에서는 domperidone을 15.0 µg/kg/min으로 주입한 실험결과와는 달리 대조신장(R)아니라 주입신장(L)에서도 노량을 비롯한 전신장기능에 하등의 변화를 관찰할 수 없었다.

경동맥에 투여한 domperidone의 신장작용—Dom-

peridone의 중추성작용여부를 검토하기 위하여 domperidone을 경동맥내에 투여한 후 신기능 변화를 관찰하였다.

Table V는 domperidone을 경동맥내 투여한 실험 6례를 종합하여 통계처리한 것이다. Domperidone에 의하여 노량의 감소현상이 나타났다. 이 노량의 감소현상은 domperidone의 투여량을 증량함에 비례하여 뚜렷하였다. Domperidone 50.0 µg/kg를 경동맥내에 투여시 노량의 변화를 보면 대조치 3.48 ± 0.52 ml/min에서 첫번째 두번째 및 세번째에서 각각 2.90 ± 0.40, 2.63 ± 0.54, 2.75 ± 0.43 ml/min로 감소하여 유의적인 차이를 나타내었고 이어서 투여한 domperidone 150.0 µg/kg에 의하여서도 2.42 ± 0.41, 2.17 ± 0.29 및 2.00 ± 0.29 및 2.00 ± 0.27 ml/min로 감소하여 그 감소비율이 더욱 현저하였다. 이때의 신기능변화를 보면 GFR와 RPF 및 CH₂O는 별다른 변화를 관찰할 수 없었고 C_{osm}와 E_{Na} 및 E_K의 감소와 R_{Na}와 R_K의 증대를 나타내었다. 여기에서 노량의 감소와 E_{Na}의 감소는 아주 유의성을 가지는 상관관계가 성립한 것을 확인할 수 있었다(R=0/98).

Table IV—Effect of domperidone(15.0 µg/kg/min) infused into a renal artery on renal function in Dog

Parameters	Time		Control	0'~10'	10'~20'	20'~30'
	L	R				
Vol(ml/min)	L	R	2.29± 0.35 2.58± 0.17	2.34± 0.37 2.45± 0.17	2.40± 0.39 2.50± 0.15	2.20± 0.31 2.44± 0.13
	L	R	20.3 ± 3.34 28.6 ± 1.74	28.7 ± 3.73 26.5 ± 1.76	20.9 ± 3.82 28.3 ± 1.94	20.5 ± 3.78 28.2 ± 1.82
RPF(ml/min)	L	R	45.5 ± 7.43 59.8 ± 3.53	45.2 ± 3.72 55.8 ± 3.91	46.1 ± 3.79 55.0 ± 2.96	43.1 ± 3.98 58.8 ± 3.49
	L	R	1.96± 0.29 2.49± 0.00	2.31± 0.40 2.54± 0.05	2.47± 0.43 2.64± 0.04	2.36± 0.42 2.70± 0.05
CH ₂ O(ml/min)	L	R	0.32± 0.14 0.09± 0.15	0.03± 0.13 0.09± 0.13	-0.07± 0.15 -0.14± 0.15	-0.13± 0.12 -0.26± 0.11
	L	R	246.4 ± 19.05 313.2 ± 9.64	279.4 ± 23.59 318.2 ± 7.45	300.0 ± 27.20 323.6 ± 19.45	287.5 ± 25.71 339.0 ± 13.43
R _{Na} (%)	L	R	83.8 ± 7.78 92.6 ± 0.47	90.8 ± 0.44 91.8 ± 0.32	90.5 ± 0.38 91.9 ± 0.30	90.7 ± 0.48 91.9 ± 0.26
	L	R	26.0 ± 4.40 32.7 ± 2.06	28.3 ± 5.45 33.7 ± 2.98	29.1 ± 5.62 34.6 ± 3.22	28.9 ± 5.40 36.8 ± 3.17
R _K (%)	L	R	74.4 ± 0.68 77.0 ± 1.01	73.4 ± 1.31 74.8 ± 0.61	72.7 ± 1.72 75.8 ± 0.89	72.4 ± 1.99 74.0 ± 0.72

Mean± S.E. from 6 experiments. Abbreviations are thge in Table I and III.

Table V—Effect of domperidone given into carotid artery on renal function in Dog

Parameters	Time	Control	50 µg/kg			150 µg/kg			
			0'~10'	10'~20'	20'~30'	30'~40'	40'~50'	50'~60'	60'~70'
Vol(ml/min)		3.48± 0.52	2.90± 0.40*	2.63± 0.54*	2.75± 0.43*	2.421± 0.41*	2.17± 0.28*	2.10± 0.29*	2.00± 0.27*
GFR(ml/min)		54.0 ± 4.78	51.9 ± 4.67	50.3 ± 4.08	52.0 ± 4.35	51.8 ± 3.65	50.4 ± 3.51	50.9 ± 4.47	53.1 ± 4.94
RPF(ml/min)		138.9 ± 16.39	126.5 ± 18.70	130.0 ± 18.00	131.6 ± 16.89	130.9 ± 14.67	133.8 ± 16.53	130.4 ± 15.82	130.6 ± 16.38
Cosm(ml/min)		4.61± 0.28	4.00± 0.27*	3.95± 0.34*	3.96± 0.35*	3.60 ± 0.35*	3.24± 0.28*	3.48± 0.31*	3.56± 0.28*
CH ₂ O(ml/min)		-1.12± 0.25	-1.10± 0.14	-1.12± 0.09	-1.21± 0.08	-1.18 ± 0.06	-1.26± 0.01	-1.38± 0.02	-1.56± 0.02
R _{Na} (%)		92.5 ± 0.87	93.1 ± 0.84*	93.3 ± 0.91*	93.5 ± 0.84*	94.4 ± 0.58*	94.7 ± 0.49*	94.5 ± 0.52*	94.7 ± 0.42*
E _K (µE _q /min)		44.7 ± 5.22	36.7 ± 4.70*	35.9 ± 6.09*	32.1 ± 3.46*	33.3 ± 5.43*	32.5 ± 5.91*	35.6 ± 6.36*	36.5 ± 6.05*
R _K (%)		82.9 ± 2.75	85.1 ± 2.29*	85.1 ± 2.60*	86.2 ± 0.51*	86.3 ± 2.41*	86.5 ± 2.61*	85.0 ± 2.93*	85.0 ± 2.99*

Mean+ S.E. from 6 experiments. Abbreviations are the same in Table I and III.

Dopamine의 신장작용에 대한 domperidone의 영향—Dopamine의 정맥내 투여하여 나타나는 신장작용에 대하여 domperidone의 투여경로에 따라 어떤 영향을 미치는가를 검토하고자 한다.

정맥내 투여한 domperidone에 의한 영향—Doperidone 300.0 µg/kg을 투여한 일정시간 후의 대조기 다음에 투여한 dopamine의 뚜렷한 이뇨작용이 나타났으며 이때 GFR이나 RPF가 증가하였다.

Table VI은 정맥내 투여한 domperidone 30.0 µg/

kg에 의한 dopamine의 신장작용에 대한 영향을 관찰한 실험 6례를 종합하여 통계처리한 것이다. Domperidone처리 일정시간 후 뇨량 4.30±0.51 ml/min을 대조치로 하여 dopamine을 6.0 µg/kg/min를 정맥내에 주입하였을 때 뇨량은 5.00±0.31, 5.48±0.10, 6.33±0.21 및 6.35±0.07 ml/min의 증가를 나타내었으며 이때의 신기능 변화는 GFR와 RPF가 뇨량의 증가와 비슷하게 증대되었다. 나아가 E_{Na}와 E_K는 증가하였으나 R_{Na}과 R_K는 유의성인 변화를 관찰할 수 없었다.

Table VI—Effect of domperidone(300 µg/kg) given into vein on renal action of dopamine infused into vein into vein in Dog

Time Parameters	Control	0'~10'	10'~20'	20'~30'	30'~40'
Vol(ml/min)	4.30± 0.51	5.00± 0.31*	5.48± 0.10*	6.33± 0.21*	6.35± 0.07*
GFR(ml/min)	69.1 ± 4.25	75.3 ± 5.05*	78.5 ± 4.97*	80.4 ± 5.40*	80.6 ± 5.42*
RPF(ml/min)	131.6 ± 2.21	155.5 ± 2.53*	155.9 ± 0.65*	156.8 ± 0.85*	144.8 ± 3.09*
Cosm(ml/min)	5.22± 0.59	5.92± 0.46	6.35± 0.23*	7.09± 0.41*	6.20± 0.05
CH ₂ O(ml/min)	-0.92± 0.08	-0.82± 0.10	-0.87± 0.13	-0.76± 0.20	-0.15± 0.15*
E _{Na} (µE _q /min)	648.1 ± 62.38	774.3 ± 27.44*	807.5 ± 1.88*	885.1 ± 17.78*	810.6 ± 26.74*
R _{Na} (%)	93.6 ± 0.18	92.6 ± 0.80	92.0 ± 1.05*	92.1 ± 0.92*	92.5 ± 1.23*
E _K (µE _q /min)	56.1 ± 2.39	67.4 ± 2.57*	80.1 ± 0.11*	86.4 ± 8.52*	77.8 ± 6.28*
R _K (%)	82.0 ± 2.91	79.7 ± 3.56*	76.0 ± 3.26*	77.9 ± 0.85*	80.0 ± 1.14*

Mean± S.E. from 6 experiments. Abbreviations are the same in Table I and III.

Table VII—Effect of domperidone(10 µg/kg) infused into a renal artery on renal action of dopamine infused into vein in Dog

Time Parameters	Control	0'~10'	10'~20'	20'~30'	30'~40'
Vol(ml/min)	L 1.87± 0.29	2.20± 0.30	2.32± 0.26	2.47± 0.23	2.40± 0.24
	R 1.28± 0.11	1.58± 0.24	1.60± 0.29	1.67± 0.23	1.60± 0.29
GFR(ml/min)	L 16.0 ± 1.67	18.1 ± 0.85	19.0 ± 0.15	20.2 ± 2.31	19.0 ± 2.05
	R 17.0 ± 0.78	20.9 ± 0.44	19.1 ± 1.65	20.9 ± 0.53	21.0 ± 0.88
RPF(ml/min)	L 36.8 ± 4.50	47.1 ± 3.38	52.0 ± 0.89	54.8 ± 5.12	50.9 ± 2.51
	R 40.4 ± 2.83	49.9 ± 3.31	49.9 ± 4.87	50.8 ± 0.35	47.8 ± 2.55
Cosm(ml/min)	L 2.08± 0.35	2.33± 0.23	2.36± 0.15	2.54± 0.29	2.41 ± 0.03
	R 1.58± 0.16	1.87 ± 0.13	1.83± 0.25	1.97± 0.13	1.87 ± 0.20
CH ₂ O(ml/min)	L -0.21± 0.13	-0.13± 0.16	-0.04± 0.14	-0.07± 0.16	-0.10 ± 0.17
	R -0.31± 0.14	-0.09± 0.07	-0.33± 0.10	-0.31± 0.10	-0.30 ± 0.09
E _{Na} (µE _q /min)	L 255.7 ± 46.43	296.0 ± 35.59	306.9 ± 31.98	324.9 ± 43.38	297.1 ± 37.52
	R 180.7 ± 20.14	234.3 ± 40.97	233.3 ± 40.97	324.9 ± 27.59	225.8 ± 38.53
R _{Na} (%)	L 90.0 ± 0.94	89.6 ± 4.82	89.2 ± 1.09	88.9 ± 0.77	88.2 ± 2.12
	R 93.4 ± 0.55	92.7 ± 0.69	92.0 ± 0.90	92.2 ± 0.71	93.0 ± 0.99
E _K (µE _q /min)	L 20.6 ± 2.90	28.0 ± 4.56	30.3 ± 2.63	28.4 ± 4.94	26.7 ± 5.04
	R 21.2 ± 2.10	28.1 ± 4.56	27.3 ± 5.02	31.3 ± 3.45	30.6 ± 5.66
R _K (%)	L 74.8 ± 1.85	69.6 ± 2.73	68.1 ± 2.65	63.2 ± 1.78	68.9 ± 4.29
	R 77.4 ± 2.13	73.6 ± 3.69	72.4 ± 2.93	70.4 ± 2.55	71.7 ± 4.10

Mean± S.E. from 6 experiments. Abbreviations are the same in Table I and III.

신동맥내에 투여한 domperidone의 영향—Dopamine의 작용을 차단하는 domperidone의 작용점에 신장내부에 존재하는지의 여부를 파악하기 위하여 한쪽 신동맥내에 domperidone을 주입하고 dopamine을 정맥내에 투여하여 나타나는 dopamine의 신장작용을 domperidone을 투여하지 않는 신장의 기

능변화를 대조치로 하여 domperidone의 투여신장의 신장기능 변화와 비교 관찰하였다.

Table VII은 dopamine을 정맥내 투여하여 나타나는 신장작용에 대하여 한쪽 신장동맥내에 투여한 domperidone의 영향을 관찰한 실험 6례를 종합 통계 처리한 것이다. 이때 dopamine의 신장작용에 대하여

Table VIII—Effect of domperidone(150 µg/kg) given into carotid artery on renal action of dopamine infused into vein in Dog

Time	Control	0'~10'	10'~20'	20'~30'
Vol(ml/min)	2.85 ± 0.04	3.30 ± 0.04	2.30 ± 0.34	1.60 ± 0.18*
GFR(ml/min)	50.9 ± 0.80	53.5 ± 0.78	49.6 ± 1.14	48.1 ± 1.43*
RPF(ml/min)	132.5 ± 5.18	148.0 ± 2.41	136.0 ± 11.29	100.9 ± 9.77*
Cosm(ml/min)	4.56 ± 0.06	4.96 ± 0.17	3.56 ± 0.36	2.27 ± 0.38*
CH ₂ O(ml/min)	-1.71 ± 0.09	-1.66 ± 0.13	-1.26 ± 0.03	-0.67 ± 0.21
E _{Na} (µEq/min)	577.3 ± 39.05	648.6 ± 58.92	414.6 ± 23.82	36.7 ± 1.92*
R _{Na} (%)	92.4 ± 0.62	92.0 ± 0.60	94.5 ± 0.20*	96.8 ± 0.40*
E _K (µEq/min)	48.5 ± 1.57	52.9 ± 0.40	42.7 ± 3.82	36.7 ± 1.92*
R _K (%)	81.0 ± 0.32	80.2 ± 0.45	83.0 ± 1.14*	84.8 ± 0.36*

Mean ± S.E. from 6 experiments. Abbrev. tions are the same in Table I and III.

domperidone은 전혀 영향을 미치지 못하였다. Table VII에서 노량을 보면 실험신장의 경우 대조치 1.87 ± 0.29 ml/min에서 2.20 ± 0.29 ml/min에서 2.20 ± 0.30, 2.32 ± 0.26, 2.47 ± 0.23 및 2.40 ± 0.24 ml/min로 증가하여 네번의 기에서 다같이 유의성인 증가를 나타내었을 뿐 아니라 대조신장에서는 같은 비율의 노량 증가현상을 나타냈다.

이때에 신장기능의 변화를 보면 양쪽신장에서 다같이 GFR와 RPF 및 E_{Na}와 E_K가 증가하였다. 그러나 R_{Na}나 R_K는 양쪽 신장에서 다같이 유의성인 변화를 관찰할 수 없었다.

경동맥에 투여한 domperidone의 영향—경동맥내에 투여한 domperidone의 항이뇨작용과 dopamine의 작용과의 관계를 검토하기 위하여 경동맥내에 domperidone을 투여한 후 대조기후에 dopamine을 정맥내 투여하여 나타나는 신기능 변화를 관찰하였다.

Tbale VIII을 경동맥내 투여한 후 domperidone이 정맥내에 투여한 dopamine의 작용에 어떤 영향을 미치는가를 검토한 실험 6례를 종합한 것이다. Dopamine을 투여한 첫번째기에서는 dopamine의 신장작용이 나타나듯 하였으나 두번째기부터서는 오히려 dopamine의 신장작용과는 정반대현상이 나타났다. 노량의 경우 첫번째기에서 3.30 ± 0.04 ml/min로써 대조치에 2.85 ± 0.04 ml/min에 비하여 증가의 경향을 나타내었으나 두번째기부터 세번째에서는 각각 2.30 ± 0.34, 1.60 ± 0.18 ml/min로 감소하였으며 특히 세번째기에서의 감소현상은 통계적인 유의성을 나타내는 결과였다.

고 찰

개에서 dopamine수용체 차단제인 domperidone의 신장작용과 dopamine의 신장작용에 대한 영향을 관찰하였다. Domperidone을 개의 정맥내 투여시 이뇨작용을, 한쪽 신동맥내 투여시 투여신에 한한 이뇨작용을 나타내었으나 경동맥에 투여시에는 항이뇨작용을 나타내었다. 정맥내 또는 한쪽 신동맥에 투여한 domperidone은 dopamine의 이뇨작용을 차단하지 못하였으나 경동맥내 투여한 domperidone은 dopamine의 이뇨작용을 차단하였다. 이상의 결과는 domperidone은 말초적인 이뇨작용과 중추적인 항이뇨작용을 나타내며 신혈류역학적 개선에 의하여 이뇨작용을 일으키는 신장내에서의 dopamine작용은 이뇨작용을 나타내며 신혈류역학적 개선에 의하여 이뇨작용을 일으키는 신장내에서의 dopamine작용은 차단하지 못하는 것으로 사료되었다. Dopamine수용체에는 D₁과 D₂ 두종류의 아형이 중추신경계와 내분비 조직에 존재한다는 가설이 있는 후 말초조직에 두가지의 dopamine수용체가 발견되어 DA₁과 DA₂로 명명 되었다.¹⁷⁾ 이후 많은 연구자에 의하여 뇌중에는 4가지의 상이한 결합장소인 D₁, D₂, D₃, D₄가 있음이 알려졌으나¹⁸⁾ 최근에는 선택성이 큰 효능제와 길항제가 만들어져 dopamine수용체의 아형이 구분할 수 있게 됨에 따라 DA₁와 DA₂수용체는 각각 D₁과 D₂수용체와 사실상 동일하다는 것이 알려졌다.^{5,19,20)} D₁

수용체의 특이적인 효능제와 길항제로 각각 SKF 3839⁵⁾과 SCH23390²⁰⁾이 소개되었다. D₂수용체에는 quinpirol, pergolide, bromocriptine등이 선택적인 효능제인 반면(-)sulpiride와 domperidone이 가장 선택성이 큰 길항제이다.⁵⁾ Domperidone은 benzimidazole유도체로 강력한 항구토제이나 부작용이 적으며¹⁾ 중추에 D₂수용체의 특수 ligand임이 알려져 있을 뿐 아니라³⁾ 말초의 DA₂수용체에서는 선택적인 차단제로 작용한다.⁴⁾ 이런 domperidone을 개의 정맥내에 투여시 양쪽 신장에서, 한쪽 신동맥내에 투여시 투여신장에서 이노작용을 나타내었으나 그 이노기전은 서로 다르게 나타났다.

정맥내 투여시에는 신혈류량(RPF)의 현저한 증가와 더불어 노중 Na배설량(E_{Na})의 증가를 수반하였다. 신세뇨관에서의 Na⁺ 재흡수율(R_{Na})는 변화를 가져오지 않는 기전 즉, 신혈류역학적 개선에 의한 이노작용인데 반하여 한쪽 신동맥내 투여시는 신혈류역학적 개선없이 R_{Na}의 억제에 따라 E_{Na} 증가에 의한 이노작용을 나타내었다. 그러나 경동맥내의 domperidone은 오히려 항이노작용을 나타냈으며 이때의 신기능 변화는 E_{Na}와 E_K의 감소와 R_{Na}와 R_K의 증가를 동반하였다. 이런 결과는 domperidone을 한쪽 신동맥내에 투여하여 나타난 신장작용과는 정반대의 현상이었다. 경동맥내의 domperidone의 항이노작용은 토끼의 측뇌실내에 투여한 실험결과와는 동일한 것이었다.²¹⁾ 또한 이점은 중추의 D₂수용체는 체액성 Na⁺배설인자를 통하여 신장에서 이노 및 Na⁺배설증가를 매개한다는 설 즉 중추 D₂ 수용체는 Na⁺배설 촉진을 매개한다는 가설을^{22,23)} 지지하는 증거가 될 것 같다. 그러나 domperidone이 중추적으로는 D₂수용체를 차단하므로써 E_{Na}의 감소와 더불어 항이노를 나타내었다고 고려할 수 있으나 정맥 또는 신동맥내에 투여시의 이노작용은 DA₂의 차단에 오는 결과라고 설명할 수 없다. 왜냐면 이들 수용체의 차단은 이노가 아니라 중추에서처럼 항이노작용이 나타나야 하기 때문이다. 왜냐면 D₂와 DA₂가 동일한 것이라면 이들을 차단하는 경우에도 같은 결과가 나타나야 되기 때문이다. 이러한 domperidone을 정맥내 또는 한쪽 신동맥내 투여로 전처리하여도 dopamine의 이노작용을 차단하지 못하였다는 점은 dopamine이 신혈류역학적 개선에 의한 이노작용을 매개하는 수용체가 DA₂수용체가

아니거나 그렇게 많으면 domperidone이 다른 부위의 말초의 DA₂수용체는 차단하나 신장내의 DA₂수용체는 차단하지 못하는 것으로 생각할 수 밖에 없다. 중추의 D₁수용체를 통하여서는 신장신경을 통하여 신혈류역학에 영향을 미치고 중추의 D₂수용체를 통하여서는 natriuretic factor를 유리시킴으로 E_{Na}의 증가와 이노작용을 일으킨다는 가설이 제시되었다.¹¹⁾ 또한 dopamine은 서론에서 논한 것처럼 신장혈관과 신세뇨기능을 조절하여 신장기능을 조정한다.^{6,7)} 사람이나 동물에서 dopamine을 주입하면 신혈관확장과 Na⁺배설촉진 작용에서의 직접적인 작용에 의하여⁵⁾ 신장혈관의 저항성에 영향을 미치는 dopamine계를 포함하고 있다. 또한 DA₁효능제로 알려진 YM435는 angiotensin II나 endothelin의 혈관 수축상태에서 강력한 신장혈관확장제로 작용한다.²³⁾ 따라서 dopamine의 신장혈관작용은 DA₁수용체를 통하는 것으로 알려져 있다. 이와같은 점을 종합하여 볼 때 신장내에서 dopamine이 작용하여 신혈류역학적 개선에 의하여 이노작용을 나타내는 수용체의 아형은 DA₁이라고 추측할 수 있다.

그렇기 때문에 DA₂차단제로 알려진 이 domperidone이 dopamine의 이노작용을 차단하지 못하는 것으로 생각되어진다. 그렇다면 정맥내 투여한 domperidone의 신혈류역학적 개선에 의한 이노작용을 DA₁의 효능제와 유사한 작용이고 한쪽 신동맥내에 투여한 domperidone의 Na⁺배설 촉진작용을 수반한 이노작용은 D₂효능제 작용이라고 생각되어지는 결과이다. 결과적으로 domperidone의 신장작용은 단순한 어떤 한가지 수용체만을 결부시켜 생각하기는 곤란한 점이 있다. 따라서 정확한 것은 추가의 실험이 요망되어진다. 그렇지 않으면 domperidone의 이노작용은 dopamine의 수용체와 무관한 또 다른작용인지도 모를 일이다. 따라서 domperidone은 신장내에서는 dopamine길항제로서가 아니라 효능제로써 작용할 가능성도 완전히 배제할 수 없다.

결 론

Dopamine수용체 차단제인 domperidone의 신장작용과 dopamine의 신장작용에 대한 domperidone의 영향을 개에서 관찰하였다. Domperidone을 정맥내

투여시 신혈류역학적 개선에 의한작용을 일으키고 신장에서의 dopamine 작용은 차단하지 못하는 것으로 사료된다.

감사의 말씀

본 연구는 조선대학교 연구조성비에 의하여 일부 충당되었으며 이에 감사한다.

문헌

- 1) Gilman, A. G., Rall, T. W., Nies, A. S. and Taylor, P.: Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed. Pergamon Press, New York, p. 929 (1991).
- 2) Laduron, P. M. and Leysen, J. E.: Domperidone, a specific in vitro dopamine antagonist, devoid of in vivo central dopaminergic activity. *Biochem. Pharmacol.*, **28**: 216-2165 (1979).
- 3) Lazareno, S. and Nahorski, S. R.: Selective labeling of dopamine(D2) receptors in rat striatum by [³H] domperidone but not by [³H] spiperone. *Eur. J. Pharmacol.* **81**: 273-285 (1982).
- 4) Kohli, J. D., Glock, D. and Goldberg, L. I.: Selective DA₂ versus DA₁, antagonist activity of domperidone in the periphery. *Eur. J. Pharmacol.* **89**: 137-141 (1983).
- 5) Stoof, J. C. and kebebian, J. W.: Two dopamine receptors: *Biochemistry, Physiology* and Pharmacology. *Life sci.* **35**: 2282-2296 (1984).
- 6) Goldberg, L. I.: Cardiovascular and renal actions of dopamine: Potential clinical applications. *Pharmacol. Rev.*, **24**: 1-29m (1972).
- 7) Seri, I., Kone, B. C., Gullans, S. R., Aperia, A., Brenner, B. M. and Ballerman, B. J.: Locally formed dopamine inhibits Na⁺-K⁺-ATPase activity in rat renal cortical tubule cells. *Am. J. Physiol.*, **255**: F 666-F673 (1988).
- 8) 고석태, 강호연: 개의 신내 혈류에 미치는 dopamine의 영향, *약학회지*, **28**: 149-160 (1984).
- 9) DiBona, G. F.: The function of the renal nerves. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, **94**: 75-81 (1982).
- 10) Lokhandwala, M. F. and Steeberg, M. L.: Selective activation by LY-141865 and apomorphine of pres-

- ynaptic dopamine receptors in rat Kidney and influence of stimulation parameters in the action of dopamine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **228**: 161-167 (1984).
- 11) Lim, J. K.: Studies on the mechanism of natriuresis induced by intracerebro ventricula dopamine in the rabbit. Doctor's Dissertation, Faculty of medicin, chonnam univ. Graduate school (1987).
- 12) Hwang, M. S.: Effect of bromocriptin on renal function in dog. Master's Dissertation. Dept. of pharmacy, Graduate school, chosun Univ. (1986).
- 13) Phillips, R. A.: In: Quantitative clinical chemistry, vol. 2. Methods. edited by peters and van slyky. Williams & Wilkins, (1944).
- 14) Smith, H. W., Finkelstein, N., Aliminosa, L., Crawford, B. and Graber, B.: The renal clearances of sudstituted hippuricacid derivatives and other aromatic acids in dog and man. *J. Clin. Invest.*, **224**: 338-404 (1945).
- 15) Snedecor, G. W. and Cochran, W. G.: Ststistical methods 7th ed. Iowa state Univ. Press. (1980).
- 16) Kebebian, J. W. and Calne, D. B.: Multiple receptors for dopamine, *Nature*, **277**: 93-96 (1979).
- 17) Goldberg, L. I. and Kohli, J. D.: Pripheal pre-and postsynsptic dopamine receptors. Are they different from dopamine receptors in the central nervous ystem? *Commum. Psychopharmacol*, **3**: 477-456 (1979).
- 18) Seeman, P.: Brain dopamine receptors. *Pharmacol. Rev.*, **32**: 229-313 (1981).
- 19) Hilditch, A., Drew, G. M. and Naylor, R. J.: SCH 23390 is a very potent and selective antagonist at vascular dopamine receptors. *Eur. J. Pharamcol.*, **97**: 333-334 (1984).
- 20) Kebebian, J. W., Agui, T., Van Oene, J. C., Shigematsu, K. and Saavedra, J. M.: The D₂ dopamine receptor: new perspectives. *Trends Pharmacol. Sci.*, **7**: 96-99 (1986).
- 21) Kim, Y. S.: Influence of intracerebroventricular domperidone on rabbit renal function: Doctor's Dissertation, Faculty of medicine, chonnam Univ. Graduate School (1981).
- 22) Kook, Y. J., Kim, K. K., Cho, K. S. and Min, B. K.: Influence of Yohimbine on the central dopami-

- nminergic regulation of renal function, *Korean J. Pharmacol.*, **23**: 71-87 (1986).
- 23) Park, J. O.: Influence of SCH 23390 on the central dopaminergic control of rabbit renal function. natural Dissertation, Chonnam University (1984).
- 24) Takenaka, T., Forster, H. and Epstein, M.: Characterization of the renal vascular actions of a new dopaminergic(DA₁) agonist, YM 435. *J. Pharmacol. Expt. Therapeutic.*, **264**: 1154-1159 (1993).