

딜티아젬의 개 신장기능에 미치는 영향

고석태* · 임광남

조선대학교 약학대학

(Received June 21, 1994)

Effect of Diltiazem on Renal Function in the Dog

Suk Tai Ko* and Kwang Nam Lim

College of Pharmacy, Chosun University, Kwang-ju 501-759, Korea

Abstract—This study was performed in order to investigate the effect of diltiazem, which is a Ca^{2+} channel blocker of benzothiazepine derivatives, on renal function in the dog. Diltiazem, when infused into the vein or carotid artery, produced the antidiuresis accompanied with the decreased excretion rates of sodium and potassium in urine (E_{Na} , E_K) and the increased reabsorption rates of sodium and potassium in renal tubules (R_{Na} , R_K). Diltiazem, when infused into a renal artery, exhibited the diuresis along with the increased renal plasma flow (RPF), osmolar clearance (C_{osm}), E_{Na} and E_K , and decreased R_{Na} and R_K in only infused kidney. Above results suggest that diltiazem possess both antidiuretic action through central action and diuretic action by direct inhibition of electrolytes reabsorption rates in renal tubules, mainly distal tubule.

Keywords □ Diltiazem, antidiuretic action, diuretic action, dog

많은 Ca^{2+} channel 차단제 중 phenylalkylamine계인 verapamil과 dihydro-pyridine계인 nifedipine, nicardipine, nimodipine 및 benzothiazepine계인 diltiazem 등이 임상적으로 적극 활용되어지고 있고 diphenylpiperazine계는 연구 중에 있는 상태이다.¹⁾ 이런 Ca^{2+} channel 차단제는 심혈관계에 대한 많은 연구결과 심장의 수축성, SA node의 자동성 및 AV node의 전도성 등의 억제와 혈관확장작용 때문에 고혈압과 부정맥에 응용되어진다.²⁻⁴⁾ 이외에 평활근, 신경, 내분비선 등 여러기관기능에 대한 많은 보고가 있다.^{5,6)} 신장에 대하여서는 개에서 dihydropyridine계인 nifedipine의 propranolol과 ouabain에 의하여 억제를 받는 신혈류역학적 개선과 신세뇨관에서의 직접적인 전해질 재흡수억제에 의한 이뇨작용⁷⁾과 phenylalkylamine계인 verapamil⁸⁾과 methoxyverapamil⁹⁾이 중추에서 신신경을 통한 항이뇨작용과 신장에서의 직접작용에 의한 이뇨작용을 겸유하는 것으로 알려져

있다.

Benzothiazepine계인 diltiazem은 일정압으로 관류된 적출한 개의 신장에서 혈류를 증가시키미 보고¹⁰⁾되었는가 하면 사구체여과율이나 신혈류에 별다른 변화없이 노량과 뇨중 전해질 배설량이 증가한다는 주장도 있다.¹¹⁾ 또한 diltiazem은 사람의 혈중에서의 renin활성도 증가와 관류신장에서의 renin 분비가 증가한다는 보고도 있다.¹²⁾ 그러나 이런 결과는 실험 동물, 실험조건의 차이에 따라 그 작용양상이 상이하다. 따라서 혈관확장작용이 nifedipine보다는 약하나 verapamil보다는 강한 diltiazem¹³⁾의 신장에 대한 작용을 정확히 파악하여 고혈압치료 기전을 정확히 하고저 본 실험을 시행하였다.

실험재료 및 방법

재료—사용약물은 diltiazem HCl(Sigma, USA), creatinine anhydrous(Sigma, USA), p-aminohippu-

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

ric acid(Sigma, USA), pentobarbital sodium(Entobar® 한림제약) 등이며 pentobarbital sodium은 주사제를 그대로 사용하였으나 다른 약물은 사용직전에 생리식염수에 용해시켜 사용하였다.

사용기기는 spectrophotometer(Coleman Co., USA), flame photometer(Ciba-Corning Co., England), osmometer(Precision Co., USA), peristaltic pump(Tokyo, Rikakikai Co., Japan), infusion pump(Harvard Co., USA), physiography(Grass Co., USA), 원심분리기(Kukusan Ensinki Co., Japan) 등이며 실험동물은 체중 10.0~16.0 kg의 자웅잡견을 사용하였다.

방법 - 실험동물은 실험전일은 절식시켰으나 물은 자유롭게 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 양측수요관에 적당한 크기의 polyethylene관(P.E.관)을 삽입고정하여 시행하였다. 약물투여는 정맥내 투여하는 경우는 주입액을 주입하는 상지정맥을 이용하였고, 한쪽 신동맥내에 약물을 투여하는 경우는, 양측수요관에 P.E.관을 삽입고정하여 뇨를 따로 모으도록 한 다음 개를 측좌위로 재고정하고 좌측절개로 좌측신동맥을 노출시켜 낚시모양으로 구부린 23 gauge 주사침을 P.E.관으로 harvard-주입 pump와 연결한 다음 신동맥내로 천자하여 18 ml/hr의 속도로 생리식염수를 주입하여 주사침이 막히지 않도록 하였다가 약액과 교환하여 주입하거나 주사기를 이용하여 bolus로 주사하였다. 경동맥내에 약물을 투여하는 경우는 경부를 절개하여 경동맥을 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 mg/kg)을 정맥내에 투여한 후 곧이어 뇨중에 배설되는 양만큼 주입액에 첨가하여 혈중농도가 일정하게 유지하도록 하였다. 매 clearance 중간기에 고동맥내에 heparin-

saline으로 채운 polyethylene관을 삽입고정하여 채혈하고 곧 원심분리하여 분리한 혈청을 냉장고에 보관하였다가 뇨와 함께 분석에 사용하였다.

사구체여과율은 creatinine clearance로, 신혈류량은 PAH의 clearance를 구하여 측정하였고 혈압변동은 고동맥에 pressure transducer를 연결하여 Grass physiograph상에 기록하여 계속하였다. Clearance물질인 creatinine과 PAH의 분석은 각각 Philips¹⁴⁾ 방법과 Smith 등¹⁵⁾의 방법에 의하였으며 Na⁺과 K⁺는 flame photometer로, osmolarity는 osmometer로 측정하였다.

통계적 유의성검토는 대조치로 부터의 변화를 Student paried "t" test¹⁶⁾로 하였다.

실험결과

정맥내의 diltiazem의 신장작용 - Diltiazem을 개의 정맥내에 3.0 µg/kg/min로 주입하는 경우 주입개시 첫기에는 약간의 뇨량증가를 나타내었으나 유의성연결과는 아니었고 다음 두번째, 세번째기에서는 뇨량에 하등의 변화를 관찰할 수 없었다. 이때의 신기능에도 별다른 변화를 발견할 수 없었다.

Table I은 diltiazem을 3.0 µg/kg/min로 투여한 실험 6예를 종합검토 처리한 것이다. 여기에서 뇨량은 물론 다른 신기능에서도 유의성인 변화를 관찰할 수 없었으나 뇨중 Na⁺ 배설량(E_{Na})는 증가의 경향을 나타내었다. Diltiazem을 증량하여 10.0 µg/kg/min로 주입한 실험에서는 첫기에서는 뇨량에 변화를 일으키지 않았으나 두번째부터 뇨량이 감소하기 시작하여 네번째기에서는 유의성 감소를 나타내었고 이 네번째기에서 신기능은 삼투질 및 자유수제거율(Cosm, CH₂O)과 뇨중의 Na⁺ 배설량(E_{Na})의 감소를 나타내었다. 또한 신세뇨관에서 Na⁺의 재흡수율(R_{Na})의 증가가 일어났다.

Table II는 diltiazem을 10.0 µg/kg/min로 증량하여 정맥내 투여한 실험 6예를 종합통계 처리한 것이다. 뇨량을 보면 5.00±0.17(mean±S.E.) ml/min에서 네번째기엔 3.66±0.50 ml/min로 유의성인 감소를 나타내었고 Cosm와 CH₂O는 대조치 4.15±0.24 ml/min과 0.80±0.14 ml/min에서 3.57±0.22 ml/min과 0.10±0.02 ml/min로 감소하였다. 또한 E_{Na}는 551.7±28.25 Eq/min에서, 488.9±50.52 uEq/min로 감소

Table I—Effect of diltiazem(3.0 µg/kg/min) infused into vein on renal function in dog

Parameters	Control	0'~10'	10~20'	20'~30'
Vol(ml/min)	5.10± 0.17	5.54± 0.37	5.35± 0.40	5.06± 0.49
GFR(ml/min)	48.4 ± 3.70	55.7 ± 5.15	49.1 ± 4.39	49.0 ± 4.98
RPF(ml/min)	100.4 ± 7.19	104.2 ± 10.69	109.9 ± 10.86	108.8 ± 10.95
FF(%)	48.2 ± 3.85	53.5 ± 4.82	44.7 ± 4.10	45.0 ± 4.25
Cosm(ml/min)	4.23± 0.24	4.46± 0.34	4.53± 0.31	4.40± 0.29
CH ₂ O(ml/min)	0.82± 0.34	1.08± 0.61	0.82± 0.58	0.67± 0.55
E _{Na} (µEq/min)	563.1 ± 28.83	615.9 ± 36.02	638.5 ± 47.11	612.1 ± 45.86
R _{Na} (%)	93.3 ± 0.68	92.9 ± 1.06	92.8 ± 0.89	93.1 ± 0.84
E _K (µEq/min)	59.1 ± 3.32	67.2 ± 6.06	67.1 ± 5.82	68.3 ± 6.84
R _K (%)	79.2 ± 2.13	77.7 ± 3.24	77.6 ± 2.33	77.3 ± 2.26

Mean values and S.E. from 6 experiments. Vol=urine flow rate. GFR and RPF=gromerular filtration rates and renal plasma flow measured by clearance of creatinine and P-aminohippuric acid, resp. Cosm and CH₂O=clearances of osmotic substances and free water, resp. E_{Na} and E_K=excretory rates of sodium and potassium in urine, resp. R_{Na} and R_K=fraction of filtered sodium and potassium reabsorbed in the tubules. FF=filtration fraction(GFR/RPF×100).

Table II—Effect of diltiazem(10.0 µg/kg/min) infused into vein on renal function in dog

Parameters	Control	0'~10'	10'~20'	20'~30'	30'~40'
Vol(ml/min)	5.00± 0.17	5.03± 0.51	4.56± 0.57	4.29± 0.59	3.66± 0.50*
GFR(ml/min)	47.4 ± 3.63	49.2 ± 4.93	49.1 ± 6.46	46.0 ± 4.13	45.8 ± 3.71
RPF(ml/min)	98.4 ± 7.05	107.1 ± 9.85	105.8 ± 10.05	107.0 ± 9.91	102.3 ± 9.50
FF(%)	48.2 ± 4.55	45.9 ± 4.08	46.4 ± 4.23	43.0 ± 4.13	47.6 ± 4.57
Cosm(ml/min)	4.15± 0.24	4.53± 0.23	4.25± 0.14	3.96± 0.19	3.57± 0.22*
CH ₂ O(ml/min)	0.80± 0.33	0.50± 0.51	0.29± 0.50	0.17± 0.41*	0.10± 0.43*
E _{Na} (µEq/min)	551.8± 28.25	623.6± 48.93	590.7± 49.81	546.5 ± 47.39	488.9 ± 50.52*
R _{Na} (%)	92.4 ± 0.67	92.2 ± 0.75	92.2 ± 0.78	90.9 ± 1.61	93.2 ± 0.89*
E _K (µEq/min)	57.91± 3.25	67.23± 6.78	63.6 ± 6.22	58.5 ± 6.40	55.0 ± 0.02
R _K (%)	78.4 ± 2.11	77.5 ± 1.45	77.6 ± 1.24	79.0 ± 1.05	80.2 ± 1.19

Mean value and S.E. from 6 experiments. Asterisks indicate significance of difference(P<0.05) from the corresponding values of control experiment. Legends as in Table I

하였으며 R_{Na}는 92.4±0.67%에서 93.3±0.89%로 증대되었다. 이런것은 통계적 유의성을 나타내는 결과였다.

Table III는 diltiazem의 투여량을 증가시켜 실시한 실험 2예를 평균한 것이다. 이때 diltiazem은 30.0 µg/kg/min로 주입되었다. 이 실험의 결과도 table II에서 나타난 것과 동일한 양상을 나타내었다. 자세히 설명하면 노량의 감소와 더불어 Cosm, E_{Na} 및 E_K의 감소가 나타났고 R_{Na}와 R_K의 증가가 나타났다. 그 감소현상은 10.0 µg/kg/min의 실험때와 비하여 더욱 뚜렷함을 나타내었다.

한쪽 신동맥내 diltiazem의 신장작용—Diltiazem을 정맥내 투여시 나타난 항이뇨작용이 신장에 대한 직접작용인지 또는 간접작용인지 그렇지 않으면 다른 작용이 나타나는가를 검토하기 위하여 한쪽 신동맥내에 diltiazem을 주입하여 나타나는 신장기능의 변화를 diltiazem을 투여하지 않는 다른 신장기능변화를 기준치로 하여 비교검토 하였다.

Table IV는 diltiazem을 한쪽 신동맥내 1.0 µg/kg/min로 주입한 실험 6예를 종합처리한 것이다. Table IV에서 나타난 것처럼 diltiazem을 정맥내 주입시와는 달리 주입신에서 현저한 이뇨작용을 나타내었다. 그

Table III—Effect of diltiazem infused into the vein on renal function in dog

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF	Cosm (ml/min)	CH ₂ O	E _{Na} (μEq/min)	R _{Na} (%)	E _K (μEq/min)	R _K (%)
0~10	3.05	55.9	129.4	4.31	-1.26	473.7	94.0	65.5	75.8
10~20	3.14	56.3	131.7	4.45	-1.31	475.4	93.9	63.8	76.6
Diltiazem 30.0 μg/kg/min i.v.									
20~30	2.74	51.0	123.6	3.80	-1.06	411.8	94.4	58.9	76.1
30~40	2.56	54.2	137.5	3.59	-1.03	382.4	95.0	61.9	76.4
40~50	2.36	52.5	130.7	3.46	-1.10	356.8	95.1	56.5	77.2
50~60	2.19	53.0	139.7	3.14	-0.95	337.1	95.6	52.3	79.1

Data from exp. No. 669 and 671. Legends as in table I.

Table IV—Effect of diltiazem(1.0 μg/kg/min) infused into a renal artery on renal function in dog

Parameters	Times		0'~10'	10'~20'	20'~30'
	Control				
Vol(ml/min)	L	2.52± 0.63	3.61± 0.59*	3.67± 0.56*	3.65± 0.62*
	R	2.50± 0.62	2.47± 0.63	2.41± 0.68	2.33± 0.68
GFR(ml/min)	L	25.3 ± 1.18	27.4 ± 1.05	26.8 ± 0.58	26.2 ± 0.63
	R	25.2 ± 1.18	25.2 ± 1.48	25.3 ± 0.84	25.6 ± 0.84
RPF(ml/min)	L	60.3 ± 5.11	65.5 ± 3.84*	69.5 ± 3.21*	69.1 ± 2.56*
	R	60.5 ± 4.83	61.3 ± 5.11	62.0 ± 4.85	63.4 ± 3.55
FF(%)	L	42.0 ± 3.95	41.8 ± 4.08	38.6 ± 3.91*	37.9 ± 3.63*
	R	41.7 ± 3.98	41.1 ± 3.95	40.8 ± 3.88	40.4 ± 3.93
Cosm(ml/min)	L	1.96± 0.17	2.74± 0.36*	2.94± 0.40*	3.05± 0.36*
	R	2.10± 0.14	2.20± 0.22	2.06± 0.10	1.99± 0.12
CH ₂ O(ml/min)	L	0.55± 0.59	0.87± 0.65	0.73± 0.63	0.60± 0.60
	R	0.40± 0.62	0.43± 0.63	0.35± 0.64	0.34± 0.63
E _{Na} (μEq/min)	L	230.4 ± 27.58	373.4 ± 55.36*	392.5 ± 353.31*	391.8 ± 358.33*
	R	261.9 ± 24.57	265.6 ± 23.62	267.0 ± 22.22	265.2 ± 26.33
R _{Na} (%)	L	93.8 ± 0.88	90.6 ± 1.78*	90.1 ± 1.56*	90.0 ± 1.62*
	R	92.9 ± 0.94	92.7 ± 1.06	92.9 ± 0.71	93.0 ± 0.81
E _K (μEq/min)	L	42.2 ± 6.08	50.5 ± 5.61*	50.3 ± 4.65*	48.7 ± 5.73*
	R	43.3 ± 5.55	43.5 ± 6.41	42.4 ± 6.22	41.1 ± 6.00
R _K (%)	L	67.3 ± 3.10	63.3 ± 3.29*	62.6 ± 2.87*	63.2 ± 3.51*
	R	66.3 ± 2.81	65.8 ± 3.74	66.9 ± 3.99	68.0 ± 4.18
N ⁺ _a /K ⁺ (%)	L	18.3 ± 1.52	13.5 ± 1.21*	12.8± 1.18*	12.4 ± 1.15*
	R	16.5 ± 1.56	16.4 ± 1.61	15.9 ± 1.60	15.5 ± 1.50

Mean values and S.E. from 6 experiments. L=left(experimental) kidney. R=right (control) kidney. Legends as in Table I, and II.

러나 대조신에선 오히려 뇨량의 감소의 경향이 나타 났다. 이때 diltiazem의 주입신의 기능변화를 보면 신혈류량(RPF)의 현저한 증가와 Cosm와 E_{Na}와 E_K (뇨중 K⁺ 배설량)가 증가하였고 R_{Na}와 R_K(신세뇨관에 서의 K⁺의 재흡수율)가 뚜렷하게 감소하였다. 또한 K⁺/Na⁺비도 유의성인 감소를 나타내었다. 나아가 대조신에서는 뇨량의 감소의 경향을 나타내었는데

불구하고 신기능의 변화는 뚜렷한 점을 발견할 수 없었다.

Fig. 1은 table IV에 나타난 결과를 100분율로 환 산하여 그림으로 나타낸 것이다. Fig. 1에서 보는 바와 같이 diltiazem 1.0 μg/kg/min로 주입한 신에서의 뇨 량은 첫번째기에 143.3± 11.72%, 두번째기에서 145.6 ± 11.11%로, 세번째기에선 144.8± 12.30%로 증가하

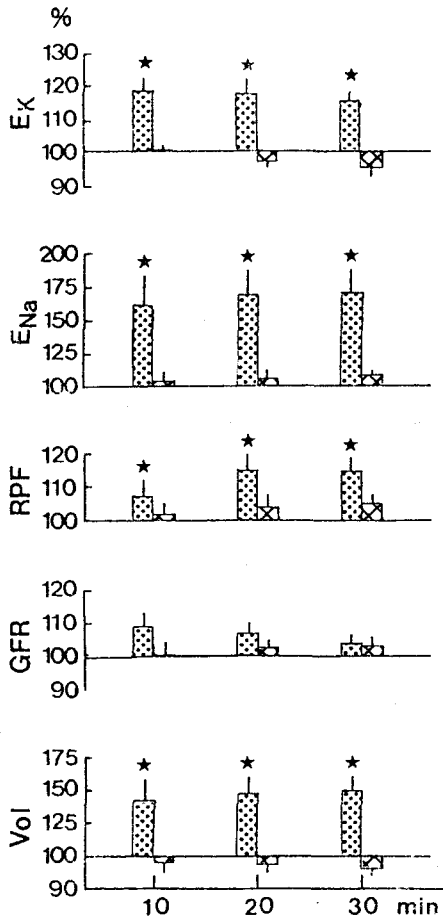


Fig. 1 Percentage changes of renal function induced by diltiazem (1.0 µg/kg/min) infused into a renal artery in dog. Dotted column: experimental kidney. Latticed column: control kidney. Data from table IV. Legends as in Table I.

였다. 이때 신기능증 뇨량의 증가와 비슷한 비율로 증가한 것은 Cosm와 E_{Na} 로 평가되었다. 또한 GFR나 RPF은 증가는 하였으나 그 증가율은 미약한 것으로 나타났다.

Table V는 diltiazem의 투여량을 증대하여 한쪽 신동맥내에 3.0 µg/kg/min로 투여한 실험 6예를 종합하여 통계처리한 것이다. 여기에서 뇨량을 보면 실험신에서 대조치 2.60 ± 0.65 ml/min에 대하여 diltiazem후 첫기에서 4.24 ± 0.48 ml/min로 약 63%의 증가를, 두번째기에서도 4.20 ± 0.54 ml/min로 약 62%의 증대를 나타내었다. 이 뇨량 증가현상은 네번째기까지도 그 율은 둔화되었으나 증가는 계속되었다. 그

러나 대조신에서는 뇨량의 뚜렷한 감소현상이 나타났다. 즉 2.58 ± 0.64 ml/min의 대조치에 비하여 diltiazem후 4번째기에선 1.78 ± 0.60 ml/min로 약 31%의 감소를 나타내었을 뿐 아니라 통계적 유의성도 나타내었다. 또한 이때 E_{Na} , E_K 의 감소와 R_{Na} 의 R_K 의 증가를 나타내었다. 이때 실험실에서의 기능변화를 뇨량의 증가와 신혈류량(RPF)의 현저한 증가가 나타났다으며 이것은 diltiazem을 소량 주입하였을 때와 같은 양상이었다. 또한 Cosm의 뚜렷한 증가현상이 나타났다. 나아가 E_{Na} 와 E_K 의 증가, R_{Na} 와 R_K 및 K/Na비의 감소가 나타났다. 그러나 CH_2O 는 첫번째기에서는 증가경향이었으나 유의성은 아니었고, 두번째기는 아무런 변화가 없었으나 3번째기와 네번째기

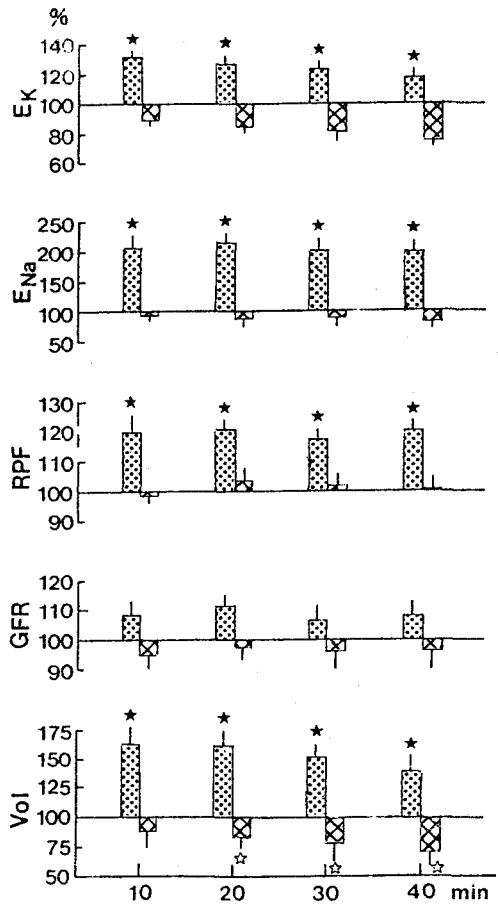


Fig. 2—Percentage changes of renal function induced by diltiazem(3.0 µg/kg/min) infused into a renal artery in dog. Data from table V. Legends as in Fig. 1.

Table V—Effect of diltiazem(3.0 µg/kg/min) infused into a renal artery on renal function in dog

Times Parameters	Control	0'~10'	10'~20'	20'~30'	30'~40'
Vol(ml/min)	L 2.60± 0.65	4.24± 0.48*	4.20± 0.54*	3.83± 0.46*	3.61± 0.42*
	R 2.58± 0.64	2.25± 0.70	2.09± 0.69	1.94± 0.67*	1.78± 0.60*
GFR(ml/min)	L 26.1 ± 1.22	28.3 ± 1.10	28.8 ± 1.43	27.9 ± 1.44	28.0 ± 1.56
	R 26.0 ± 1.22	24.2 ± 1.27	25.8 ± 1.50	24.8 ± 1.44	24.8 ± 1.48
RPF(ml/min)	L 62.1 ± 5.26	74.5 ± 3.75*	75.5 ± 1.16*	72.3 ± 1.33*	74.4 ± 2.35*
	R 62.3 ± 4.97	62.2 ± 4.25	64.4 ± 3.32	63.2 ± 3.86	62.6 ± 3.81
FF(%)	L 42.0 ± 4.05	38.0 ± 3.56*	37.1 ± 3.81*	38.6 ± 3.73*	38.8 ± 3.58*
	R 41.7 ± 3.93	39.7 ± 3.73	40.2 ± 4.01	39.3 ± 3.97	39.6 ± 3.83
Cosm(ml/min)	L 2.02± 0.18	3.54± 0.29*	3.64± 0.25*	3.50± 0.20*	3.42± 0.11*
	R 2.16± 0.14	1.98± 0.12	1.87± 0.14	1.82± 0.20	1.78± 0.19*
CH ₂ O(ml/min)	L 0.57± 0.61	0.70± 0.63	0.58± 0.63	0.33± 0.54	0.19± 0.47*
	R 0.41± 0.64	0.28± 0.62	0.22± 0.59	0.11± 0.49	0.01± 0.43*
E _{Na} (µEq/min)	L 237.3 ± 28.41	486.0 ± 39.48*	501.5 ± 39.77*	481.6 ± 28.21*	468.4 ± 21.11*
	R 269.8 ± 25.31	259.3± 28.24	250.8 ± 23.92	245.7 ± 20.76*	238.3 ± 20.41*
R _{Na} (%)	L 94.7 ± 0.89	89.9 ± 1.49*	88.9 ± 1.61*	89.1 ± 1.25*	89.5 ± 0.96*
	R 93.8 ± 0.95	93.8 ± 0.83	94.3 ± 0.89	95.5 ± 0.94*	94.6 ± 0.89*
E _K (µEq/min)	L 43.5 ± 6.26	56.70± 3.60*	55.7 ± 3.12*	53.4 ± 2.40*	52.0 ± 2.31*
	R 44.6 ± 5.72	39.30± 6.21	38.1 ± 6.14	35.5 ± 5.90*	34.0 ± 5.37*
R _K (%)	L 68.0 ± 3.13	60.7 ± 1.36*	61.9 ± 1.31*	62.2 ± 0.91*	63.3 ± 0.67*
	R 67.0 ± 2.84	69.3 ± 3.79	71.5 ± 3.73	72.6 ± 3.44*	73.7 ± 3.12*
K/Na(%)	L 18.3 ± 1.52	11.7 ± 1.09*	11.0 ± 1.04*	11.1 ± 1.10*	11.0 ± 1.08*
	R 16.5 ± 1.56	15.2 ± 1.48	15.2 ± 1.49	14.5 ± 1.41	14.3 ± 1.39

Mean values and S.E. from 6 experiments. Legends as in table I, II and III.

에서는 오히려 감소경향이였다.

Fig. 2는 table V에 나타난 결과를 백분율로 도기한 것이다. 여기서 나타나는 바를 보면 대조치를 100으로 하였을 때 뇨량은 첫번째기에서 163.0± 9.23%로, 두번째기에서 161.5± 10.38%로 증대하여 통계적 유의성을 나타내었을 뿐 아니라 세번째기와 네번째기에서도 뚜렷한 증가가 나타났다. 그러나 반대측신장에서 뇨량은 첫번째기부터 감소하기 시작하며 네번째기에서는 69.0± 11.63%로 감소하였고 이는 통계적 유의성인 감소현상이다.

Table VI는 diltiazem을 한쪽 신동맥내에 투여한 후 실험신에서의 이뇨작용이 가장 뚜렷한 두번째기에서의 뇨량의 증가와 신기능변화의 제원간의 상관관계를 검토한 것이다. 이 table VI에서 나타난 바와 같이 뇨량의 변화와 밀접한 상관관계를 나타낸 것은 뇨중 Na⁺ 배설량(E_{Na})임을 확인할 수 있었다. 다시말하면 Vol과 E_{Na}간에서는 r=0.95로써 P<0.01이다. 그리고 Vol과 RPF간에서도 r=0.89로써 probability

Table VI—Relationships between changes of various parameters of renal function after administration of diltiazem into a renal artery of dog

Administration Kidney	b	a	r	p
Vol : GFR	-3.82	7.87	0.68	ns
Vol : RPF	5.41	11.62	0.89	<0.02
Vol : Cosm	0.48	0.91	0.49	ns
Vol : E _{Na}	59.46	175.41	0.95	<0.01
Vol : E _K	6.23	3.31	0.36	ns

From the regression equation, Y=bX+a, r=correlation coefficient. Data from 2nd periods after administration of diltiazem(3.0 µg/kg/min) into a renal artery. P=probability ns=nonsignificance. Legends as in table I.

는 0.02이다. 따라서 다같이 유의성인 상관성이 있음을 나타내었다.

경동맥내 diltiazem의 신장작용—Diltiazem을 정맥내 투여시 많은양의 diltiazem에서 뚜렷한 뇨량의

Table VII—Effect of diltiazem(1.0 µg/kg min) infused into carotid artery on renal function in dog

Parameters	Control	0'~10'	10'~20'	20'~30'
Vol(ml/min)	4.42± 0.18	4.58± 0.43	4.98± 0.51	5.50± 0.60
GFR(ml/min)	62.1 ± 3.09	60.5 ± 4.45	63.3 ± 3.08	63.0 ± 4.99
RPF(ml/min)	148.4 ± 12.68	143.4 ± 9.73	149.8 ± 14.03	142.8 ± 8.21
Cosm(ml/min)	4.94± 0.20	4.96± 0.35	5.14± 0.40	5.19± 0.38
CH ₂ O(ml/min)	-0.52± 0.16	-0.37± 0.14	-0.16± 0.14	0.39± 0.16*
E _{Na} (µEq/min)	603.3 ± 26.03	610.6 ± 42.30	658.3 ± 46.65	661.2 ± 54.47
R _{Na} (%)	93.5 ± 0.27	93.2 ± 0.16	93.1 ± 0.15	93.0 ± 0.17
E _K (µEq/min)	59.1 ± 4.27	63.5 ± 5.38	68.9 ± 4.51	72.2 ± 6.15
R _K (%)	81.0 ± 0.87	79.0 ± 0.69	78.3 ± 0.38	77.1 ± 0.55

Mean values and S.E. from 6 experiments. Legends as in table I.

감소현상이 나타났다. 그러나 한쪽 신동맥내 투여시는 정맥내 투여시와는 달리 투여신에 한한 현저한 이뇨 작용이 나타났다. 그렇다면 경동맥내에 diltiazem을 투여하여 diltiazem을 주로 중추에 작용케 하면 신장기능에 어떤 변화가 나타나는가를 검토하고자 하였다.

Table VII은 diltiazem을 경동맥내 1.0 µg/kg/min로 투여한 실험 6예를 종합하여 처리한 것이다. 뇨량의 경우 증가의 경향은 나타났으나 유의성인 것은 아니었으며 이때의 신기능의 변화도 뇨량이 증가한 것으로 보이는 3번째기에서 Cosm, CH₂O 및 E_{Na}와 E_K도 증가경향을 나타내었다. 그러나 통계적 의의는 나타내지 않았다.

Table VIII는 diltiazem을 경동맥내에 3.0 µg/kg/min로 투여한 실험 6예를 종합한 것이다. 여기에서도 table VI에서와 마찬가지로 뇨량의 증가의 경향과

Cosm, CH₂O, E_{Na}, E_K가 뇨량이 증가한 기에서 증가의 양상을 나타냈고 table VII에서와는 달리 RPF가 증가의 양상을 나타내었으나 어느 경우에도 통계적 유의성은 없었다.

Table IX는 diltiazem을 경동맥내에 대량 증량하여 실험한 결과를 통계처리한 것이다. 이때의 diltiazem의 양은 30.0 µg/kg/min였다. 여기에서는 뚜렷한 뇨량의 감소와 더불어 모든 신기능의 감소와 R_{Na}와 R_K의 증대가 나타났다. Diltiazem을 정맥내에 투여시와 같이 뇨량의 감소현상을 나타내었으나 신장기능의 변화에서 정맥 투여시와 다른것은 신혈류역학적변화(GFR과 RPF의 감소)가 나타난 것이다. 이때 FF는 변화가 없었다.

고 찰

고혈압은 신장기능의 변화에 커다란 영향을 받게

Table VIII—Effect of diltiazem(3.0 µg/kg/min) infused into carotid artery on renal function in dog

Parameters	Control	0'~10'	10'~20'	20'~30'
Vol(ml/min)	3.92± 0.27	3.99± 0.30	4.06± 0.33	4.04± 0.20
GFR(ml/min)	60.1 ± 2.47	59.8 ± 3.45	64.7 ± 3.28	61.9 ± 3.54
RPF(ml/min)	133.3 ± 6.23	137.6 ± 4.71	145.7 ± 5.34	154.9± 4.48
Cosm(ml/min)	4.60± 0.14	4.88± 0.35	5.12± 0.34	5.46± 0.39
CH ₂ O(ml/min)	-0.68± 0.23	-0.89± 0.12	-1.06± 0.08	-1.41± 0.20
E _{Na} (µEq/min)	562.7 ± 15.03	602.5 ± 33.67	630.5 ± 33.43	663.3± 41.12
R _{Na} (%)	93.7 ± 0.30	93.2 ± 0.21	93.5 ± 0.04	92.8 ± 0.06
E _K (µEq/min)	61.1 ± 5.31	69.3 ± 3.96	73.6± 4.04	78.3 ± 4.66
R _K (%)	79.7 ± 1.41	76.8 ± 0.10	77.2 ± 0.39	74.7 ± 0.11

Mean values and S.E. from 6 experiments. Legends as in table I.

Table IX—Effect of diltiazem(15 µg/kg/min) infused into carotid artery on renal function in dog

Times Parameters	Control	0'~10'	10'~20'	20'~30'	30'~40'
Vol(ml/min)	3.91± 0.31	2.63± 0.12*	2.19± 0.05*	1.34± 0.09*	1.44± 0.04*
GFR(ml/min)	43.5 ± 2.82	41.9 ± 3.33	39.4 ± 4.16*	36.2 ± 3.75*	38.5 ± 4.09*
RPF(ml/min)	121.3 ± 5.59	114.5 ± 4.66	103.8 ± 6.88*	98.9 ± 4.34*	105.3 ± 5.18*
Cosm(ml/min)	3.69± 0.32	3.28± 0.28	2.41± 0.34*	1.67± 0.35*	1.78± 0.35*
CH ₂ O(ml/min)	0.22± 0.42	-0.65± 0.20*	-0.22± 0.35*	-0.34± 0.27*	-0.35± 0.31*
E _{Na} (µEq/min)	470.0 ± 44.11	418.2 ± 47.2*	291.6 ± 45.08*	174.4 ± 47.03*	188.5 ± 46.50*
R _{Na} (%)	92.6 ± 0.58	93.2 ± 0.79*	95.1 ± 0.40*	97.0 ± 0.58*	96.9 ± 0.47*
E _K (µEq/min)	42.8 ± 7.90	36.9 ± 7.31*	33.3 ± 7.05*	25.7 ± 5.39*	26.4 ± 4.32*
R _K (%)	80.9 ± 2.36	83.0 ± 2.40*	84.0 ± 2.03*	86.6 ± 1.79*	85.5 ± 1.98*

Legends as in table I, II.

되므로 고혈압치료제로써 benzothiazepine계 Ca²⁺ channel 차단제인 diltiazem의 신장기능에 대한 영향을 관찰하기 위하여 본 실험이 실행되었다. Diltiazem을 개의 정맥내에 투여하였을 때 3.0 µg/kg/min에서는 신장기능에 하등의 영향을 미치지 않았으나 10.0 µg/kg/min과 30.0 µg/kg/min에서 뚜렷한 노량의 감소현상이 나타났다. 이때 신기능 변화는 삼투질제거율(Cosm)과 자유수제거율(CH₂O)및 노중 Na⁺과 K⁺배설량(E_{Na}, E_K)의 감소와 신세뇨관에서 Na⁺과 K⁺의 재흡수율(R_{Na}, R_K)의 증대를 나타내었다. 이 diltiazem을 한쪽 신동맥내에 주입하는 경우, 주입신에 한한 현저한 이노작용과 더불어 신혈류량(RPF), Cosm, E_{Na} 및 E_K의 증대 및 R_{Na}와 R_K 및 K⁺/Na⁺비의 감소현상이 나타났다. 대조신에서는 많은량의 diltiazem을 실험신에 투여할 경우 감소현상과 더불어 정맥내 투여때와 같은 신장기능변화가 나타났다. 경동맥내에 diltiazem을 주입하는 경우 적은량(1.0 및 3.0 µg/kg/min)에서는 신기능에 하등의 영향을 미치지 않았으나 많은량(30.0 µg/kg/min)에서는 노량의 현저한 감소와 더불어 E_{Na}와 E_K의 뚜렷한 감소 및 R_{Na}와 R_K의 유의적인 증대가 나타났고 이때 GFR와 RPF도 약간의 감소현상이 나타났다. 이상의 결과로 보아 diltiazem은 신장에서의 직접적인 작용에 의한 이노작용과 중추를 통한 항이노작용이 겸유하는 것으로 사료된다.

Diltiazem을 정맥내 투여시 Cosm와 E_{Na} 및 E_K의 감소와 더불어 나타난 항이노작용이 중추를 통한 작용으로 고려하는 것은 첫째 diltiazem을 신동맥내 직접 투여하였을 때 오히려 이노작용이 뚜렷하게 나타

났으며, 둘째 diltiazem을 경동맥내에 투여하였을 때 정맥내 투여시 보다 더욱 급속하고 뚜렷하게 항이노작용이 나타났기 때문이다. 또한 한쪽 신동맥내에 많은량(table V)을 투여하는 경우 투여신에서는 이노작용이 나타나는데 반하여 반대측신에서는 항이노작용이 나타난 현상도 중추를 통한 항이노작용으로 간주하는 이유이다. 정맥 또는 경동맥내 투여한 diltiazem이 말초순환으로 유출되어 신장에 직접 작용하는 것 보다는 중추를 통한 항이노작용이라고 생각하는 것이 가장 타당하다.

여기에서 문제점은 정맥내에 투여한 diltiazem이 중추로 뿐만 아니라 신동맥을 통하여 신장내로의 유입도 이루어질 것이다. 그렇다면 그때 신장에서 이노작용이 나타날 가능성이 있다. 그러나 본 실험에서는 그렇지 않았다. 그렇다면 본 실험에서 정맥내 투여한 diltiazem중 신장내 유입되는 양보다는 경동맥내로 유입되는 양이 많거나 그렇지 않으면 신장내 유입된 양이 유효량에 미치지 못하는 반면 경동맥내 유입된 양은 중추에서 항이노작용을 야기시키는 데 필요한 유효량에 도달하여서 작용을 나타냄으로써 신장내에서의 이노작용이 중추적 항이노작용에 음폐되는 것으로 생각할 수 밖에 없다.

정맥내 또 경동맥내에 diltiazem을 주입하는 경우, 혈압의 하강작용이 나타났다. 이 혈압하강이 항이노의 원인이 될 수도 있다. 그러나 개에서 혈압이 80~180 mmHg 범위내에서는 자율적으로 조절능력에 의하여 신기능에 하등의 영향을 미치지 못할 뿐 아니라¹⁷⁾ 본 실험에서도 정맥내 diltiazem을 투여하였을 때 혈압은 하강하나 GFR이 전혀 감소되지 않았을 뿐 아니라

RPF는 유의성은 아니지만 오히려 증가의 경향을 나타냈다. 따라서 혈압하강이 항이뇨의 원인으로 생각할 수는 없다. 이러한 diltiazem의 중추성 신장작용은 신경성 경로를 통하는 경우와 체액성경로를 통하는 경우를 생각할 수 있다. 그러나 그러한 작용기전에 관하여서는 더 많은 추구가 요망된다.

한쪽 신통맥내 투여한 diltiazem에 의한 실험신에서의 이뇨작용의 기전은 신혈류역학적 변화라고 하는 것보다는 신세뇨관, 주로 원위세뇨관에서의 전해질 재흡수억제에 기인되는 것으로 생각되어진다. 본 실험에서 이뇨작용과 더불어 RPF의 유의성인 증가가 나타났다. 그러나 GFR는 전혀 변화를 일으키지 않았다. 그리하여 여과분율 (FF)는 의외있게 감소하였다. 따라서 한쪽 신통맥내의 diltiazem에 의한 이뇨 작용기전에서 신혈류역학적 변화의 고려를 배제하는 것이다. RPF는 증가하나 GFR은 불변하는 현상은 사구체내의 vas afference(수입관)와 vas efference(수출관)의 관계에서 비롯된다.

Vas afference가 확장하는 경우는 GFR과 RPF가 다같이 증대되지만 vas efference가 확장하는 경우는 RPF는 증가하나 GFR은 vas efference의 확장 정도에 따라 불변하기도 하고 증가하기도 하나 그 증가 정도는 극히 미약하기 때문에 FF의 현저한 감소가 나타나며¹⁸⁾ 이뇨작용에 크게 관여하나 기전으로는 크게 기여하지 못하는 경우가 종종 있다. 신세뇨관에서의 전해질억제가 이 diltiazem의 이뇨작용기전으로 고려하는 것은 E_{Na} 와 E_K 의 증가와 R_{Na} 와 R_K 의 감소가 나타났기 때문이다. 다시 설명하면 E_{Na} 나 E_K 의 증가는 GFR의 증대나 신세뇨관에서의 R_{Na} 와 R_K 의 감소에 의하여 나타날 수 있다. 그러나 본 실험에서는 GFR이 불변하였으므로 신세뇨관에서의 R_{Na} 나 R_K 의 감소작용에 의한 것으로 밖에 생각할 수 없다. 신세뇨관 중에서 주로 원위부를 diltiazem의 작용점이라고 하는 것은 suki 등의^{19,20)} 이론에 따라 Cosm의 현저한 증가와 CH_2O 의 불변 및 K^+/Na^+ 비(미발표)의 감소를 그 근거로 하고 있다. 전해질의 재흡수를 억제하는 근위부에서 일어나는 경우 Cosm와 CH_2O 가 동시에 증가하게 되고 K^+/Na^+ 비가 불변하며, Henle's loop에서 일어나는 경우 Cosm는 증가하나 CH_2O 는 불변이나 감소가 일어나지만 K^+/Na^+ 비는 불변한다. 원위부에 일어날때 만이 Cosm의 증가, CH_2O 의 불변내지 감소 및 K^+/Na^+ 비의 감소가 나타난다. 따라서 본 실험에

서의 신장내에서의 diltiazem의 작용점은 원위부라고 간주하게 된다. 또한 Ca^{2+} channel차단제의 일종인 nisoldipine의 Na^+ 한 Ca^{2+} channel차단제의 일종인 nisoldipine의 Na^+ 재흡수억제 장소를 원위부라 한 것과 대단이 일치하기도 한다. 그러나 본 실험에서 신혈류량 증가가 이뇨작용에 직접적으로 관여하지는 않으나 간접적으로 신세뇨관에서 전해질 재흡수억제에 관여하는 것으로 사료된다. 왜냐하면 뇨량의 증가와 RPF의 증가 사이에서의 상관관계가 성립하며 (table VI) 또한 vas efference가 확장하는 경우 post glomerular capillary내의 oncotic pressure가 낮아지게 된다.²³⁻²⁵⁾ 즉 starling factor 등에 영향을 미치게 된다.²³⁾ 그 결과 세뇨관세포간막과 간질간에 있는 액체의 혈관내 이동이 감소하기 때문에 신세뇨관에서의 Na 과 수분의 재흡수가 억제되어 염류배설촉진과 이뇨작용을 나타내기 때문이다. 이러한 Na^+ 재흡수감소와 관련된 이뇨작용과 염류배설촉진작용은 다른 혈관확장제를 신장내 투여하였을 때 나타나는 것으로 알려져 있기도 하다.²⁶⁻²⁸⁾

결 론

Benzothiazepine계 Ca^{2+} channel 차단제인 diltiazem의 신장기능에 대한 영향을 관찰하기 위하여 본 실험이 시행되었다. Diltiazem을 개의 정맥내에 또는 경동맥내에 주입하였을 때 뇨량의 감소와 더불어 뇨중 Na^+ 및 K^+ 의 배설량(E_{Na} , E_K)의 감소와 신세뇨관에서의 Na^+ 과 K^+ 의 재흡수율(R_{Na} , R_K)의 증대를 나타내었다. Diltiazem을 한쪽 신통맥내에 주입하였을 때 주입신에 한한 이뇨작용과 더불어 신혈류량(RPF), 삼투질의 제거율(Cosm)와 E_{Na} 및 E_K 의 증대와 R_{Na} 와 R_K 의 감소가 나타났다. 이상의 결과로 보아 diltiazem은 중추를 통한 항이뇨작용과 신장에서 직접적으로 신세뇨관, 주로 원위세뇨관에서의 전해질 재흡수억제에 의한 이뇨작용을 겸유하는 것으로 사료된다.

문 헌

- 1) Gilman, A. G., Rall, T. W., Nies, A. S. and Taylor, P.: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th eded, Pergamon Press. New York. P. 774 (1991).
- 2) Ibid, P. 775 (1991).

- 3) Kohlhardt, M. and Fleckenstein, A.: Inhibition of slow inward current by nifedipine in mammalian ventricular myocardium. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **298**, 267(1977).
- 4) Henry, P. D.: Mechanisms of action of calcium antagonist in cardiac and smooth muscle. In, Calcium Channel Blocking Agents in the Treatment of Cardiovascular Disorders. (Stone, P. H. and Antman, E. M., eds) Futura Publishing. Co., Mount Kisco, N. Y., PP. 107 (1983).
- 5) Robinson, B. F., Dobbs, R. J. and Kelsey, C. R.: Effects of nifedipine on resistance vessels, arteries and veins in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **10**, 433 (1980).
- 6) Theroux, P. Waters, D. D., De Baisieux, J. C., Szlachcic, J., Mizgala, H. F. and Bourassa, M. G.: Hemodynamic effect of calcium ion antagonists after acute myocardial infraction. *Clin. Invest. Med.*, **3**, 81 (1980).
- 7) 고석태, 은종영: Nifedipine이 개의 신장기능에 미치는 영향, *약학회지*, **31**, 376 (1987).
- 8) 고석태, 허영근: Verapamil이 개의 신장기능에 미치는 영향, *약학회지*, **35**, 85 (1991).
- 9) 고석태, 이한구, 나한광: 개의 신장기능에 미치는 methoxyverapamil의 영향, *약학회지*, **36**, 46 (1992).
- 10) Ishikawa, H., Matsushima, M., Matsui, H., Honjo, A., Hayashi, M., Shindo, T., Morifuji, T. and Okabayashi, M.: Effects of diltiazem hydrochloride (CRD-401) on renal hemodynamics of dogs. *Arzneim-Forsch/Drug Res.*, **28**, 402 (1978).
- 11) Funiyu, T., Nigawara, K., Ohno, K., Hamada, W. and Yagihashi, Y.: Effects of benzothiazepine derivative (CRD-401) on blood pressure, excretion of electrolytes and plasma renin activity. *Clin. Ther.*, **3**, 456 (1981).
- 12) Kinoshita, M., Kusakawa, R., Shimono, Y., Motomura, M., Tomonaga, G. and Hoshino, T. : The effects of diltiazem hydrochloride upon sodium diuresis and renal function in chronic congestive heart failure, *Arzneim-Forsch/Drug Res.*, **29**, 676 (1979).
- 13) Buckley, M. M. T. and Grant, S. M. and Goa, K. L.: Diltiazem: a reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*, **39**, 759 (1990).
- 14) Philips, R. A.: In Quantitative Clinical Chemistry. Vol. 2. Methods edited by J. P. Peters and D. D. VanSlyke, Baltimore Williams and Wilkins, (1944).
- 15) Smith, H. W., Finkelstein, N., Aliminoso, L., Grafworf, 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).
- 16) Snedecor, G. W. and Cochran, W. G.: Statistical Methods, Iowa State Univ. Press 7th ed. (1980).
- 17) Navar, L. G.: Renal autoregulation: Perspectives from whole kidney and single nephron studies. *Am. J. Physiol.*, **234**, F 357 (1978).
- 18) Suh, B. C.: Action of serotonin on the renal function in the dog. *Korean J. Pharmacol.*, **2**, 13 (1966).
- 19) Suki, W., Rector, F. C., JR and Seldin, D. W.: The site for action of furosemide and other sulfonamide diuretics in the dog. *J. Clin. Invest.*, **144**, 1458 (1965).
- 20) Pitts, R. F.: Physiology of the kidney and body fluid 3rd edited Year Book Medical Publisher, Chicago (1974).
- 21) Giebisch, G., Guckian, V. A., Klein-Robbenharr, G. and Klein-Robbenharr, M. T.: Renal clearance and micropuncture studies of nisoldipine effects in spontaneously hypertensive rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **9**: Suppl. 1, S24 (1987).
- 22) Kauker, M. L., Zeigler, D. W. and Zawada, E. T.: Renal tubular effects of nisoldipine, a calcium channel blocker in rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **9**: Suppl. 1, S32 (1987).
- 23) Bocrlpaep, E. L.: Permeability changes of the proximal tubule of necturus kidney during extracellular volume expansion. *Am. J. Physiol.*, **222**, 517 (1971).
- 24) Falchuk, K. H., Brenner, B. M., Takodoro, M. and Barliner, R. W.: Oncotic and hydrostatic pressure in peritubular capillaries and fluid reabsorption by the proximal tubules, *Am. J. Physiol.*, **220**, 1427 (1971).
- 25) Windhager, E. E. and Giebisch, G.: Proximal sodium and fluid transport. *Kidney Int.*, **9**, 121 (1976).
- 26) Early, 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).
- 27) 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).
- 28) Stein, J. H., Congbalay, R. L., Karsh, D. U., Osgood, R. W. and Ferris, T. F.: The effects of bradykinin on proximal tubular sodium reabsorption in dog: Evidence for functional nephron heterogeneity. *J. Clin. Invest.*, **51**, 1709 (1972).