

## Methoxyverapamil의 신장작용에 미치는 신 신경제거의 영향

고석태\* · 이수정 · 유강준  
조선대학교 약학대학 약물학교실

## Effect of Renal Denervation on Renal Action of Methoxyverapamil in Dogs

Suk Tai KO\*, Soo-Jeong LEE and Kang Jun YU

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

(Received August 13, 1994; accepted September 15, 1994)

**Abstract**—In dogs, renal denervation did not affect the diuretic action accompanied with renal hemodynamic changes and inhibition of electrolytes reabsorption rates in renal tubules by methoxyverapamil infused into the vein or into a renal artery, while renal denervation blocked the antidiuretic action due to the decreased free water and osmolar clearances along with the reduced sodium amounts excreted in urine by methoxyverapamil infused into the carotid artery. These experimental results suggest that methoxyverapamil may cause diuresis by direct action in kidney but the antidiuretic action through central function mediated by renal nerves.

**Keywords** □ methoxyverapamil, diuretic and antidiuretic action, renal denervation, dog.

Ca<sup>2+</sup> channel 차단제인 methoxyverapamil을 백서의 정맥내 투여할 경우 뇨량과 더불어 뇨 중 Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> 및 Ca<sup>2+</sup>의 배설율을 증가시키고, 또한 혈장 중의 Na<sup>+</sup>와 동맥내의 renin 농도, 그리고 혈압 및 유효한 신혈류량을 감소시켰으나, 혈장 중의 Ca<sup>2+</sup>, 사구체여과율, 여과분을 및 신장의 전혈류량에는 아무런 영향이 없었다(Brown and Churchill, 1986; Churchill, 1979).

또한 methoxyverapamil을 개의 정맥이나 신동맥내에 투여하였을 경우, 신장내에서 직접적으로 vas efferens의 수축에 의한 여과분을 증가에 따른 신혈류역학적 개선과 신세뇨관에서의 전해질 재흡수 억제에 의한 이뇨작용을 나타내는 자유수제거율의 감소와 더불어 항이뇨작용을 나타내었다(고 등, 1992).

이와 같이 methoxyverapamil의 신장에 대한 작용 기전은 실험동물의 종류와 투여부위에 따라 상이함이 확실하다. 따라서 methoxyverapamil의 정확한 신장작용을 파악하기 위하여 개를 이용한 본 실험에서는 신장에 많이 분포되어 있으면서 신장 기능에 여러가지 영향을 미치는

신경(Pitts, 1968; Stick 등, 1975; Bello-Reuss 등, 1976; Gill and Gaster, 1972)을 제거 함으로써 methoxyverapamil의 신장작용, 특히 중추를 통한 항이뇨작용에 미치는 영향을 검토 하고자 하였다.

### 실험재료 및 방법

#### 사용약물

Methoxyverapamil HCl(Sigma), creatinine anhydrous(Sigma), p-amino hippuric acid(PAH, Sigma), pentobarbital sodium(Entobar<sup>®</sup>, 한림제약) 등을 구입하여 사용하였으며 pentobarbital sodium은 Entobar<sup>®</sup> 주사제를 그대로 사용하였으나 다른 약물은 사용 직전에 생리식염액에 용해시켜 사용하였다.

#### 사용기기

Spectrophotometer(Coleman Co., USA), flame photometer(Beckman Co., USA), osmometer(Precision Co., USA), peristaltic pump(Tokyo Rikakikai Co., Japan), infusion pump(Harvard Co., USA), physiography(Grass Co., USA), 원심분리기(Kokusen Ensinki Co., Japan)

\*To whom correspondence should be addressed.

등을 사용하였다.

### 실험동물

실험동물은 체중 9.0~16.0 kg의 자웅잡견을 사육장에서 일정한 사료로 일주일 이상 사육한 다음 사용하였다.

### 실험방법

실험동물은 실험전날 단식시켰으나 물은 자유로이 취하도록 하였다. 마취는 pentobarbital sodium을 35.0 mg/kg i.v.로 투여 실시하였으며 필요에 따라 추가로 투여하였다. 마취된 개를 동물고정대에 배위로 고정된 후 호흡을 용이하게 하기 위하여 endotracheal tube를 기도내에 삽입하여 고정 하였으며 정맥내 주입액은 peristaltic pump를, 정맥내 투여 약물은 주사기를 사용하여 상지정맥으로 주사하였다.

집뇨는 마취된 개를 정중절개하여 개복하고 양측수뇨관에 삽입하여 고정된 polyethylene관을 통하여 실시하였다.

한쪽 신동맥내의 약물투여는 양측 수뇨관에 polyethylene관을 삽입고정하여 양측이 따로 집뇨되도록 한 후 개를 측좌위로 재고정하고, 좌측을 절개하여 좌측신동맥을 노출시킨다음 구상으로 구부린 22 gauge 주사침을 polyethylene관으로 Havard 주입 pump와 연결한 후 신동맥내에 천자하여 18 ml/hr의 속도로 생리식염액을 계속 주입하여 주사침이 막히지 않도록 하였다가 약액과 교환하여 주입하거나 주사기를 이용하여 bolus로 주사하였다.

경동맥내에 약물을 투여할때는 경부를 절개하여 경동맥(carotid artery)을 노출시킨 후 필요한 양의 약물을 0.9% saline 0.3 ml에 용해시켜 27 gauge 주사기로 주사한 후 가볍게 잠깐 눌러 출혈을 방지하는 방법으로 약물을 투여하거나 한쪽 신동맥내 약물을 투여하는 방법, 즉 Havard 주입 pump와 연결한 구상의 주사침을 경동맥에 천자하여 12 ml/hr의 속도로 생리식염수액을 주입하다가 약액과 교환하여 투여하였다.

한쪽 신신경계거는 Elsa 등(1975)의 방법에 따라 좌측절개로 좌측 신장을 노출한 후, 신 pedicle 주위의 조직을 분리한 다음, 육안으로 확인할 수 있는 신경을 전부 절단하고 무수 alcohol로 만든 10% phenol 용액을 흠뻑 적신 탈지면으로 얇은 막(aventitia)을 완전히 벗긴 신동맥주위를 약 20분 동안 피복함으로써 신장신경을 제거하였다. 10% phenol을 적신 탈지면의 피복이 끝난 뒤에는 0.9% 생리식염수로 신장 pedicle 주위를 여러번 세척하였다. 신신경 제거직후에는 신동맥의 지나친 경축때문에 감뇨현상이 있는데 일정시간 후에 정상으로 회복되지 않은 이런동물은 실험에서 제외시켰다. Clearance 물질인 creatinine과 PAH는 일정한 혈중농도에 일시에 도달하도록 초회량(Creatinine: 500 mg/kg, PAH: 6 mg/kg)을 투여한 후 곧이어 노중에 배설되는 양만큼 주입액에 첨가하여 혈중농도가 일정하게 유지하도록 하였다. 매 clearance시험 중간에 고동맥에 heparin-saline

을 채운 polyethylene관을 삽입 고정하고 채혈하여 곧 원심분리한 다음 분리한 혈장을 냉장고에 보관하였다가 노와 함께 분석에 사용하였다. 사구체여과율과 신혈류량은 각각 creatinine과 PAH의 clearance치로 측정하였다. 혈압변동은 고동맥에 pressure transducer를 연결하여 Grass physiogrphy상에 기록하여 측정하였다.

### Clearance 물질의 분석

Creatinine은 Philips의 방법(1944), p-aminohippuric acid(PAH)는 Smith 등(1945)의 방법에 준하였고, Na<sup>+</sup>과 K<sup>+</sup>은 flame photometer로, osmolarity는 osmometer로 측정하였다. 통계적 유의성 검토는 대조치로부터의 변동을 Student's paired t-test(Snedecor and Cochran, 1980)로 하였다.

## 실험결과

### 정맥내 주입한 methoxyverapamil의 신장작용에 미치는 신신경제거의 영향

개를 개복한 후 양측 수뇨관에 polyethylene 관을 삽입 고정하여 뇨를 따로 모을 수 있도록 한 다음 한쪽 신장동맥의 신경을 제거하고 일정시간 후 신장기능이 정상으로 회복 되었을때 2회의 대조치 후에 methoxyverapamil을 1.0 µg/kg/min로 정맥내에 주입하여 신신경계거 신장에서 나타나는 뇨량을 비롯한 신장기능의 변화를 정상신장의 기능변화와 비교 검토하였다.

Table I은 한쪽 신장동맥신경을 제거한 후 정맥내 methoxyverapamil 1.0 µg/kg/min를 주입하면서 신장작용을 검토한 실험 6예를 종합하여 통계처리한 것이다. 뇨량을 보면 실험신(L)과 대조신(R)에서의 콘트롤 값이 2.13±0.26과 2.43±0.32 ml/min에서 methoxyverapamil 주입후, 실험신과 대조신에서 다같이 유의적인 증가를 나타내었다.

다시 말하면 methoxyverapamil의 정맥내 주입시의 이뇨작용이 신신경을 제거한 신장에서나 정상인 대조신에 다같이 이뇨작용이 있으며 그 증가비율도 아주 유사하였다. 즉 대조신과 실험신의 증가율이 각각 약 125%와 129%였다. 또한 이 이뇨작용시 나타난 신기능변화는 신경제거한 실험신이나 정상적인 대조신에서 전혀 차이를 발견할 수 없었다.

Table II는 methoxyverapamil의 투여량을 3배로 증량하여 정맥내에 투여한 실험 6예를 종합 처리한 것이다. Table II의 결과는 Table I와 같은 양상을 나타냈으나 이뇨작용의 증가비는 초기에 증대되었음을 관찰할 수 있었다. 따라서 methoxyverapamil에 의하여 나타나는 개에서의 이뇨작용은 신신경제거에 의하여 영향을 받지 않았음을 알 수 있었다.

이때 나타난 신기능 변화를 보면 사구체여과율(GFR)과 신혈류량(RPF)의 증가와 삼투질제거율(Cosm)은 증가하였으나 자유수제거율(C<sub>H2O</sub>)은 감소하였고, 뇨 중의 Na<sup>+</sup>과 K<sup>+</sup>의 배설량 (E<sub>Na</sub>, E<sub>K</sub>)이 증가하였으나 이때의 신세뇨

**Table I.** Effect of denervation on the renal action of methoxyverapamil (1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) infused intravenously in dogs

Parameters		Times (min)	Control	0'-10'	10'-20'	20'-30'
Vol (ml/min)	L		2.13 $\pm$ 0.26	2.35 $\pm$ 0.27	2.61 $\pm$ 0.35*	2.74 $\pm$ 0.34*
	R		2.43 $\pm$ 0.32	2.64 $\pm$ 0.38	3.00 $\pm$ 0.48*	3.04 $\pm$ 0.47*
GFR (ml/min)	L		23.7 $\pm$ 1.85	26.5 $\pm$ 2.32*	27.6 $\pm$ 2.26*	27.1 $\pm$ 2.32*
	R		24.6 $\pm$ 1.78	26.0 $\pm$ 2.17*	26.9 $\pm$ 2.16*	26.9 $\pm$ 2.25*
RPF (ml/min)	L		38.1 $\pm$ 3.47	37.0 $\pm$ 2.81	43.2 $\pm$ 3.99*	46.0 $\pm$ 4.29
	R		39.0 $\pm$ 3.88	38.0 $\pm$ 2.82	44.3 $\pm$ 3.98*	44.8 $\pm$ 4.22*
Cosm (ml/min)	L		1.81 $\pm$ 0.14	2.14 $\pm$ 0.15	2.34 $\pm$ 0.23*	2.55 $\pm$ 0.25*
	R		1.92 $\pm$ 0.26	2.38 $\pm$ 0.26	2.68 $\pm$ 0.30*	2.82 $\pm$ 0.32*
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	L		0.31 $\pm$ 0.12	0.22 $\pm$ 0.11	0.28 $\pm$ 0.12	0.19 $\pm$ 0.09 <sup>0</sup>
	R		0.35 $\pm$ 0.15	0.27 $\pm$ 0.12	0.32 $\pm$ 0.18	0.22 $\pm$ 0.15 <sup>0</sup>
E <sub>Na</sub> ( $\mu\text{Eq}/\text{min}$ )	L		220.8 $\pm$ 12.42	262.5 $\pm$ 15.23*	295.9 $\pm$ 27.32*	330.9 $\pm$ 25.78*
	R		261.4 $\pm$ 19.79	303.9 $\pm$ 28.44*	360.0 $\pm$ 43.78*	368.8 $\pm$ 41.39*
R <sub>Na</sub> (%)	L		93.2 $\pm$ 0.71	92.6 $\pm$ 0.92	92.4 $\pm$ 0.58	91.1 $\pm$ 0.89 <sup>0</sup>
	R		92.5 $\pm$ 0.57	91.7 $\pm$ 0.65	90.6 $\pm$ 0.56 <sup>0</sup>	90.4 $\pm$ 0.60 <sup>0</sup>
E <sub>K</sub> ( $\mu\text{Eq}/\text{min}$ )	L		41.4 $\pm$ 5.35	44.8 $\pm$ 4.38*	46.5 $\pm$ 5.08*	48.4 $\pm$ 4.99*
	R		43.0 $\pm$ 4.76	44.6 $\pm$ 4.02	48.7 $\pm$ 4.61*	48.9 $\pm$ 4.76*
R <sub>K</sub> (%)	L		62.7 $\pm$ 1.13	63.4 $\pm$ 3.09	64.6 $\pm$ 2.10	61.8 $\pm$ 2.86
	R		62.6 $\pm$ 1.37	63.2 $\pm$ 3.06	60.7 $\pm$ 3.47	61.2 $\pm$ 2.97

Mean $\pm$  S.E. from 6 experiments. Abbreviations: Vol: Rate of urine flow. GFR: Glomerular filtration rates calculated by creatinine clearance. RPF: Renal plasma flows calculated by  $\rho$ -aminohippuric acid clearance. Cosm and C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>: Clearances of osmotically active substances and solute free water, resp. E<sub>Na</sub> and E<sub>K</sub>: Amounts of sodium and potassium excreted in urine, resp. R<sub>Na</sub> and R<sub>K</sub>: Reabsorption rates of sodium and potassium in renal tubules, resp. L: Experimental left kidney. R: Control right kidney. Significant decreases were marked with open circle(0) and significant increases were marked with asterisks(\*) from corresponding control values by Student's paired test.

**Table II.** Effect of denervation on the renal action of methoxyverapamil (3.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) infused intravenously in dogs

Parameters		Times (min)	Control	0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'
Vol (ml/min)	L		2.10 $\pm$ 0.25	3.00 $\pm$ 0.41*	3.05 $\pm$ 0.38*	2.86 $\pm$ 0.33*	2.67 $\pm$ 0.31*
	R		2.39 $\pm$ 0.30	3.13 $\pm$ 0.50*	3.08 $\pm$ 0.44*	2.80 $\pm$ 0.40*	2.49 $\pm$ 0.35*
GFR (ml/min)	L		23.3 $\pm$ 1.85	26.2 $\pm$ 2.57*	29.6 $\pm$ 2.75*	29.5 $\pm$ 2.76*	27.8 $\pm$ 2.25*
	R		24.6 $\pm$ 1.75	28.6 $\pm$ 2.65*	28.2 $\pm$ 2.35*	28.2 $\pm$ 2.55*	26.5 $\pm$ 2.25*
RPF (ml/min)	L		37.5 $\pm$ 3.97	48.5 $\pm$ 4.79*	49.2 $\pm$ 4.93*	44.3 $\pm$ 3.86*	46.9 $\pm$ 4.22*
	R		38.4 $\pm$ 3.33	47.2 $\pm$ 4.44*	44.7 $\pm$ 3.86*	46.2 $\pm$ 4.21*	45.2 $\pm$ 3.84*
Cosm (ml/min)	L		1.78 $\pm$ 0.13	2.76 $\pm$ 0.27*	2.92 $\pm$ 0.25*	2.80 $\pm$ 0.18*	2.73 $\pm$ 0.19*
	R		1.89 $\pm$ 0.23	2.86 $\pm$ 0.33*	2.98 $\pm$ 0.30*	2.85 $\pm$ 0.31*	2.72 $\pm$ 0.28*
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	L		0.32 $\pm$ -0.13	0.24 $\pm$ 0.15	0.14 $\pm$ 0.13 <sup>0</sup>	0.07 $\pm$ 0.15 <sup>0</sup>	-0.06 $\pm$ 0.12 <sup>0</sup>
	R		0.50 $\pm$ 0.16	0.27 $\pm$ 0.18 <sup>0</sup>	0.10 $\pm$ 0.14 <sup>0</sup>	-0.05 $\pm$ 0.10	-0.23 $\pm$ 0.06 <sup>0</sup>
E <sub>Na</sub> ( $\mu\text{Eq}/\text{min}$ )	L		217.5 $\pm$ 12.23	383.0 $\pm$ 33.81*	358.1 $\pm$ 12.54*	295.1 $\pm$ 8.81*	372.7 $\pm$ 34.52*
	R		257.5 $\pm$ 19.49	401.8 $\pm$ 45.53*	401.7 $\pm$ 41.50*	384.0 $\pm$ 41.73*	349.6 $\pm$ 38.86*
R <sub>Na</sub> (%)	L		94.6 $\pm$ 0.81	90.0 $\pm$ 1.03 <sup>0</sup>	90.6 $\pm$ 1.48 <sup>0</sup>	91.7 $\pm$ 1.77 <sup>0</sup>	90.6 $\pm$ 0.63 <sup>0</sup>
	R		93.5 $\pm$ 0.06	89.9 $\pm$ 0.63 <sup>0</sup>	90.0 $\pm$ 0.69 <sup>0</sup>	90.2 $\pm$ 0.78 <sup>0</sup>	90.8 $\pm$ 0.51 <sup>0</sup>
E <sub>K</sub> ( $\mu\text{Eq}/\text{min}$ )	L		40.8 $\pm$ -4.10	50.5 $\pm$ 5.46*	52.6 $\pm$ 5.79*	51.8 $\pm$ 5.81*	52.1 $\pm$ 6.55*
	R		42.4 $\pm$ 4.16	50.1 $\pm$ 5.14*	51.2 $\pm$ 4.96*	50.3 $\pm$ 5.66*	47.2 $\pm$ 5.66*
R <sub>K</sub> (%)	L		62.0 $\pm$ 1.10	61.3 $\pm$ 3.20	61.5 $\pm$ 3.24	61.8 $\pm$ 3.22	61.3 $\pm$ 1.36
	R		62.0 $\pm$ 1.27	61.7 $\pm$ 3.51	61.3 $\pm$ 2.93	61.7 $\pm$ 2.91	63.1 $\pm$ 1.72

Mean $\pm$  S.E. from 6 experiments. Legends as in previous Table I.

관에서  $\text{Na}^+$ 과  $\text{K}^+$ 의 재흡수율( $R_{\text{Na}}$ ,  $R_{\text{K}}$ ) 중  $R_{\text{Na}}$ 만 감소하였을 뿐  $R_{\text{K}}$ 는 변화하지 않았다.

#### 경동맥내 주입한 methoxyverapamil의 신장작용에 미치는 신신경제거의 영향

양측수뇨관에 삽입하여 고정된 polyethylene관을 통하여 뇨를 따로 모으도록 한 다음 한쪽 신신경을 제거한 일정시간 후 개의 신장 기능상태가 정상으로 되었을때 경동맥내에 methoxyverapamil을 주입하면서 뇨량을 비롯한 신기능변화를 관찰하여 신신경을 제거한 실험신 결과와 정상적인 대조신의 결과를 비교 검토하였다.

Table III는 한쪽 신신경제거 이후 경동맥내에 methoxyverapamil 0.15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 을 주입한 실험 6예를 종합 통계처리한 것이다. 여기에서 양쪽 신장이 methoxyverapamil에 의해 하등의 영향을 받지 않는 것으로 나타났다. 아마도 투여량의 적은데서 온 결과로 사료되었다.

Table IV는 한쪽 신신경 제거 후 methoxyverapamil의 투여량을 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 을 경동맥내에 주입한 실험 6예를 종합처리한 것이다. 여기에서 뇨량은 실험신에서 아무런 변화를 발견할 수 없었으나 대조신에서는 현저한 뇨량의 감소현상이 나타났다. 다시말하면 신경을 제거하지 않은 대조신의 콘트를 값은  $2.23 \pm 0.03$ (mean  $\pm$  S.E.) ml/min 인데 대하여 첫번째기에는 변화가 없었으나 두번째는  $2.00 \pm 0.04$  ml/min로써 유의성 있게 감소하였으며 세번째 기부터 네번째기와 다섯번째기는 각각  $2.02 \pm 0.11$ ,  $1.89 \pm$

0.08,  $1.66 \pm 0.02$  ml/min으로 감소하였는데 이는 다같이 통계적 유의성인 감소였음을 확인할 수 있었다. 이때 신기능의 변화를 보면  $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 감소현상이 나타났는데 이런 현상은 실험신 뿐만 아니라 대조신에서도 유의성인 감소가 나타났다.

또한  $E_{\text{Na}}$ 와  $E_{\text{K}}$ 가 증가하였는데 이는 실험신에서만 나타났고 대조신에서는 아무런 변화를 발견할 수 없었다. 또한 실험신에서의  $\text{Na}^+$ 과  $\text{K}^+$ 의 신세뇨관의 재흡수율( $R_{\text{Na}}$ ,  $R_{\text{K}}$ )은  $R_{\text{Na}}$ 만 감소하였을 뿐  $R_{\text{K}}$ 는 아무런 변화가 없었다.

#### 한쪽 신동맥내 주입한 methoxyverapamil의 신장작용에 대한 신신경 제거의 영향

양쪽 수뇨관에 삽입고정된 polyethylene 관을 통하여 따로 뇨를 모을 수 있도록 한 다음 축절개하여 한쪽 신장동맥의 주위의 신경을 제거하고 신동맥내에 약물을 주입할 수 있도록 앞의 실험방법에서 설명한대로 구상의 주사침을 Havard 주입 pump에 연결하여 생리식염수를 주입토록 한 일정시간 후에 신장기능이 정상으로 되었을때 2번의 대조기 뇨를 모은후 약물을 주입하여 나타난 실험신의 결과를 대조신의 결과와 비교 검토하였다.

Table V는 한쪽 신동맥의 신경을 제거한 후 신신경을 제거한 동맥내에 methoxyverapamil을 주입한 예이다. Table V에 나타난 결과를 보면 실험신에서의 뇨량 대 조치는 3.39, 3.34 ml/min에서 methoxyverapamil 0.3  $\mu\text{g}$

Table III. Effect of denervation on the renal action of methoxyverapamil (0.15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) infused into a carotid artery in dogs

Parameters		Times (min)	Control	0'-10'	10'-20'	20'-30'
Vol (ml/min)	L		2.43 $\pm$ 0.19	2.46 $\pm$ 0.15	2.54 $\pm$ 0.15	2.55 $\pm$ 0.16
	R		2.03 $\pm$ 0.02	2.04 $\pm$ 0.02	2.07 $\pm$ 0.01	2.08 $\pm$ 0.01
GFR (ml/min)	L		20.1 $\pm$ 2.23	21.2 $\pm$ 2.26	21.5 $\pm$ 2.17	21.9 $\pm$ 2.30
	R		18.7 $\pm$ 2.78	18.9 $\pm$ 3.29	19.2 $\pm$ 2.86	20.6 $\pm$ 2.73
RPF (ml/min)	L		38.0 $\pm$ 0.79	40.0 $\pm$ 0.94	40.1 $\pm$ 1.21	39.2 $\pm$ 0.45
	R		32.7 $\pm$ 0.82	35.1 $\pm$ 0.94	35.8 $\pm$ 0.51	36.1 $\pm$ 0.45
Cosm (ml/min)	L		2.40 $\pm$ 0.25	2.38 $\pm$ 0.22	2.46 $\pm$ 0.22	2.73 $\pm$ 0.22
	R		2.10 $\pm$ 0.02	2.16 $\pm$ 0.04	2.15 $\pm$ 0.00	2.20 $\pm$ 0.03
$\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ (ml/min)	L		0.04 $\pm$ 0.07	0.08 $\pm$ 0.07	0.09 $\pm$ 0.06	-0.08 $\pm$ 0.02
	R		-0.06 $\pm$ 0.02	-0.12 $\pm$ 0.02	-0.08 $\pm$ 0.02	-0.13 $\pm$ 0.04
$E_{\text{Na}}$ ( $\mu\text{Eq}/\text{min}$ )	L		265.3 $\pm$ 26.98	277.7 $\pm$ 26.07	292.6 $\pm$ 27.55	292.8 $\pm$ 30.57
	R		235.2 $\pm$ 39.40	248.0 $\pm$ 49.20	254.7 $\pm$ 30.41	261.6 $\pm$ 41.82
$R_{\text{Na}}$ (%)	L		90.1 $\pm$ 1.98	90.3 $\pm$ 1.86	90.0 $\pm$ 1.86	90.1 $\pm$ 1.99
	R		90.6 $\pm$ 1.30	89.9 $\pm$ 1.59	90.2 $\pm$ 1.36	90.8 $\pm$ 1.07
$E_{\text{K}}$ ( $\mu\text{Eq}/\text{min}$ )	L		26.8 $\pm$ 1.45	27.3 $\pm$ 1.30	28.8 $\pm$ 1.05	29.7 $\pm$ 0.98
	R		23.8 $\pm$ 0.50	26.4 $\pm$ 1.50	27.3 $\pm$ 1.43	26.3 $\pm$ 0.47
$R_{\text{K}}$ (%)	L		70.8 $\pm$ 4.67	72.0 $\pm$ 4.23	71.2 $\pm$ 3.89	70.7 $\pm$ 3.98
	R		71.8 $\pm$ 3.66	68.7 $\pm$ 83.87	69.3 $\pm$ 3.11	73.5 $\pm$ 3.06

Mean  $\pm$  S.E. from 6 experiments. Legends as in previous Table I.

**Table IV.** Effect of denervation on the renal action of methoxyverapamil (0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) infused into a carotid artery in dogs

Times (min)		Control	0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'	40'-50'
Parameters							
Vol (ml/min)	L	2.38± 0.20	2.55± 0.15	2.59± 0.17	2.73± 0.10	2.42± 0.11	2.19± 0.17
	R	2.23± 0.03	2.15± 0.02	2.00± 0.04 <sup>0</sup>	2.02± 0.11 <sup>0</sup>	1.89± 0.08 <sup>0</sup>	1.66± 0.02 <sup>0</sup>
GFR (ml/min)	L	20.1± 2.23	23.0± 2.71	22.5± 2.53	22.8± 2.44	22.9± 2.89	21.4± 1.88
	R	20.7± 2.78	20.8± 3.02	20.2± 2.93	21.1± 3.24	20.1± 3.09	19.5± 2.37
RPF (ml/min)	L	38.0± 0.79	40.1± 0.09	40.6± 1.54	43.8± 0.92	42.0± 0.11	41.5± 2.01
	R	36.7± 0.82	36.4± 0.42	35.8± 0.02	38.9± 0.67	39.2± 1.45	38.3± 0.36
Cosm (ml/min)	L	2.40± 0.25	2.55± 0.21	2.89± 0.14	2.96± 0.15	2.92± 0.08	2.64± 0.21
	R	2.30± 0.02	2.18± 0.00	2.09± 0.01	2.53± 0.11	2.37± 0.16	2.13± 0.10
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	L	-0.02± 0.07	-0.01± 0.06	0.30± 0.00 <sup>0</sup>	-0.23± 0.05 <sup>0</sup>	0.50± 0.03 <sup>0</sup>	-0.45± 0.03 <sup>0</sup>
	R	-0.07± 0.02	-0.14± 0.02	-0.09± 0.05	-0.41± 0.00 <sup>0</sup>	-0.48± 0.07 <sup>0</sup>	-0.47± 0.08 <sup>0</sup>
E <sub>Na</sub> ( $\mu\text{E}_q/\text{min}$ )	L	295.3± 28.78	307.9± 32.91	347.0± 26.77*	370.5± 13.04*	331.5± 9.73*	334.9± 18.13*
	R	245.2± 29.45	315.5± 17.11	245.1± 2.55	303.5± 23.48	297.9± 32.85	264.8± 18.43
R <sub>Na</sub> (%)	L	90.4± 1.78	89.8± 2.15	88.6± 2.08	88.3± 1.63 <sup>0</sup>	88.6± 1.50 <sup>0</sup>	88.9± 1.54
	R	90.0± 1.32	90.6± 1.21	90.9± 1.41	89.8± 0.83	89.8± 0.47	90.7± 0.51
E <sub>K</sub> ( $\mu\text{E}_q/\text{min}$ )	L	27.5± 1.36	31.6± 0.51	33.7± 0.03*	34.9± 0.65*	33.5± 0.40*	31.6± 0.63
	R	28.8± 0.50	28.0± 1.57	27.4± 1.21	29.7± 2.50	28.9± 2.26	24.5± 0.09
R <sub>K</sub> (%)	L	71.4± 4.88	70.2± 3.96	68.0± 3.60	67.9± 2.88	68.0± 3.51	69.3± 3.42
	R	72.0± 3.77	71.1± 2.71	70.5± 3.02	70.1± 2.24	69.3± 2.25	73.0± 3.20

Mean± S.E. from 6 experiments. Legends as in previous Table I.

**Table V.** Effect of denervation on the renal action of methoxyverapamil infused into a renal artery in dogs

Parameters	Times M.V	Control		0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$			1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$			
				0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'	40'-50'	50'-60'	60'-70'
Vol (ml/min)	L	3.39	3.34	5.80	7.10	7.35	7.40	7.55	7.25	7.10
	R	2.35	2.40	2.30	2.30	2.30	2.20	2.30	2.05	1.60
GFR (ml/min)	L	27.3	28.0	33.5	34.2	31.9	32.6	29.0	30.6	29.2
	R	26.1	27.0	25.6	28.0	26.9	27.0	24.9	25.0	23.6
RPF (ml/min)	L	54.1	55.7	69.2	80.8	82.1	81.5	79.6	77.8	76.6
	R	53.0	54.4	55.1	63.5	60.9	58.5	60.9	56.5	54.6
Cosm (ml/min)	L	2.71	2.66	4.91	6.21	6.42	6.61	6.61	6.46	6.24
	R	2.63	2.05	2.09	2.11	2.18	2.15	2.35	2.16	1.75
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	L	0.68	0.68	0.84	0.89	0.93	0.79	0.94	0.79	0.86
	R	0.32	0.35	0.21	0.19	0.12	0.05	-0.05	-0.11	-0.15
E <sub>Na</sub> ( $\mu\text{E}_q/\text{min}$ )	L	356.0	332.7	739.5	958.5	1003.3	1032.3	1075.9	1043.7	1010.7
	R	250.9	259.2	248.4	269.1	289.8	300.3	324.3	307.5	259.2
R <sub>Na</sub> (%)	L	91.3	90.6	85.3	81.3	79.0	78.9	75.3	76.3	79.2
	R	93.8	93.7	93.5	93.6	92.8	92.6	91.3	91.8	92.7
E <sub>K</sub> ( $\mu\text{E}_q/\text{min}$ )	L	43.4	46.1	59.7	71.0	75.7	79.9	80.1	81.9	83.8
	R	35.3	37.2	37.5	38.6	41.4	44.7	49.0	49.8	44.5
R <sub>K</sub> (%)	L	68.2	68.2	64.4	58.15	52.5	51.0	42.7	46.5	42.6
	R	71.9	73.0	70.7	72.4	59.2	66.9	60.6	60.2	62.3

Data from experiment No. 642. An representative experiment among 4 experiments showing the effect of denervation on the renal action of methoxyverapamil infused into a renal artery in dog. M.V.: methoxyverapamil. Legends as in previous Table I.

**Table VI.** Relationship between changes of various parameters of renal function in the experimental kidney after methoxyverapamil infused into a renal artery of dogs

	b	a	r	p
Vol: GFR	0.88	25.40	0.61	NS
Vol: RPF	6.41	33.20	0.99	<0.001
Vol: Cosm	0.96	0.55	0.99	<0.001
Vol: C <sub>H2O</sub>	0.05	0.53	0.83	<0.01
Vol: E <sub>Na</sub>	162.73	-205.72	0.99	<0.001
Vol: E <sub>K</sub>	8.62	14.62	0.97	<0.001

b, a, r: From the regression equation,  $Y = bx + a$ , r = correlation coefficient. Y = Changes of urine flow rate, X = Changes of various parameter of renal function, NS: nonsignificance.

/kg/min를 주입한 후에는 5.80, 7.10, 7.35 ml/min로 현저하게 증가하였고 methoxyverapamil을 1.0 µg/kg/min로 증량 주입하였을 때도 그 노량의 증가비가 methoxyverapamil의 증가량에 비례하지 않았으나 노량의 증가 현상이 뚜렷하였다.

그러나 대조신에서는 노량의 변화가 나타나지 않았으나 methoxyverapamil 1.0 µg/kg/min을 주입한 실험의 마지막기에서의 노량은 대조치의 노량 2.35와 2.40 ml/min에 비하여 1.60 ml/min으로 현저한 감소현상을 관찰할 수 있었다. 실험신에서의 methoxyverapamil에 의한 노량의 증가가 나타날때의 신기능 변화는 GFR, RPF, Cosm,과 C<sub>H2O</sub>의 증대와 E<sub>Na</sub>와 E<sub>K</sub>의 증가 및 R<sub>Na</sub>와 R<sub>K</sub>의 감소가 나타났다. 실험신에서의 methoxyverapamil에 의하여 나타나는 증가된 노량과 신기능을 나타내는 파라메타와의 상관관계를 검토한 결과는 Table VI와 같다.

Table VI에서 나타낸 바와 같이 노량과 GFR과는 상관성이 성립하지 않았으나 노량과 RPF, Cosm, C<sub>H2O</sub> 및 E<sub>Na</sub>와 E<sub>K</sub>과는 밀접한 상관성이 성립함을 관찰할 수 있었다. 이는 한쪽 신동맥내의 methoxyverapamil에 의한 이뇨작용이 단순히 신세뇨관에서 전해질의 재흡수를 억제하는 것에만 의존하지 않는다는 것을 의미한다.

## 고 찰

개에서의 신신경계는 정맥내 또는 신동맥내에 투여한 methoxyverapamil이 나타내는 사구체여과율(GFR)과 신혈류량(RPF), 노 중 Na<sup>+</sup>과 K<sup>+</sup>의 배설량(E<sub>Na</sub>, E<sub>K</sub>) 및 삼투질 제거율(Cosm)의 증대를 동반한 이뇨작용에는(고 등, 1992) 하등의 영향을 미치지 못하였으나, 반면 경동맥내 투여된 methoxyverapamil은 Cosm, 자유수제거율(C<sub>H2O</sub>)및 E<sub>Na</sub>의 감소와 더불어 나타나는 항이뇨작용을 억제하였다.

이상의 결과로 보아 methoxyverapamil의 이뇨작용은 신장에서의 직접작용에 의하나 중추를 통한 항이뇨작용

은 신신경이 개제 하는것으로 사료된다. 신장내에는 부교감신경도 어느정도 분포되어있으나 대부분은 교감신경임이 알려져있다(Pitts, 1968; Slick 등, 1975).

개의 신장에 alpha-aderenergic stimulation이나 low frequency로 전기자극하면 신세뇨관 특히 근위세뇨관에서 peritubular capillary starling force를 통해서가 아니라 신세뇨관에서의 직접작용에 의한 Na<sup>+</sup> 재흡수를 증가시킴이 이미 알려진 사실이다(Slick 등, 1975; Bell-Reuss 등, 1976; Gill and Caster, 1972). 또한 개(Nomura 등, 1977)나 흰쥐(Bello-Reuss 등, 1977)에서 신장신경을 제거하면 노량이 현저이 증가한다. 이때 GFR이나 RPF의 변화없이 근위 세뇨관에서 Na<sup>+</sup>의 배설량의 증가가 뚜렷하다. 그러나 Henle's loop나 원위부에서는 오히려 보상으로 Na<sup>+</sup> 재흡수가 증가하는 것으로 보고되고 있다.

또한 개의 신장에 교감신경 α-흥분제인 norepinephrine을 주입하는 경우 신혈류량의 감소와 여과분율(FF = GFR/RPF × 100)의 증가를 나타내고, 신세뇨관에서의 직접적인 작용에 의하여 원위세뇨관 아닌 근위세뇨관에서 Na<sup>+</sup> 재흡수를 촉진시켰음이 알려져 있다(Gill and Caster, 1972).

정맥내 또는 신동맥내 투여된 methoxyverapamil에 의한 이뇨작용이 신장내에서의 직접작용이라 생각하는 이유는 앞에서 논한 신장내 분포된 교감신경을 통한것, 즉 교감신경 차단에 의한 것이라면 신신경의 제거로 인한 교감신경 차단상태에서는 methoxyverapamil의 이뇨작용이 나타나지 않을 것이다. 그럼에도 불구하고 본 실험에서는 신 신경계에 아무런 영향없이 methoxyverapamil은 이뇨작용과 더불어 정상신경에서 나타나는 실험 결과와 같은 양상을 나타내었기 때문이다.

중추를 통한 신장작용은 내인성물질이나 신경을 통하여 나타날 수 있다. 내인성물질이라면 항이뇨호르몬(ADH)의 분비증가를 우선적으로 생각할 수 있다. ADH는 뇌하수체의 supraoptic, paraventricular nucleus에서 합성되어 그 축색을 따라 뇌하수체 후엽으로 이동되고 여기에서 혈액내로 분비된다(Vander, 1985). 이런경우 C<sub>H2O</sub>의 감소가 동반된다. 따라서 경동맥내의 methoxyverapamil이 나타내는 항이뇨작용이 ADH와 밀접한 관련성이 있을 것으로 추측하였으나(고 등, 1992) ADH의 분비촉진으로만 이루어지는 항이뇨작용이라면 신신경계제거에 의해서는 하등의 영향없이 항이뇨작용은 계속되어야 할 것이다.

그러나 본 실험에서는 신신경계제거에 의해 항이뇨작용이 봉쇄되었다는 것은 중추에서 신신경을 통한 기전이 관여 되는것으로 추측할 수 밖에 없다. 그렇다고 ADH의 관련성 항이뇨작용을 배제할 다른 근거는 본 실험만으로 제시할수 없다.

따라서 methoxyverapamil의 중추적 항이뇨작용은 단순히 어느 한 기전에 의한 것이 아니고 복잡한 여러기전이 관여하는 것으로 사료된다.

## 결 론

개에서의 신신경제거는 methoxyverapamil을 정맥 또는 신동맥내에 투여시 나타나는 신혈류역학적 변화와 신세뇨관내에서의 전해질 재흡수억제에 의한 이뇨작용에 하등의 영향을 미치지 않았으나, 경동맥내 투여한 methoxyverapamil에 의한 자유수제거율( $C_{H_2O}$ ), 삼투질제거율(Cosm) 및 뇨 중  $Na^+$  배설량( $E_{Na}$ )의 감소와 더불어 나타나는 항이뇨작용은 봉쇄하였다. 이상의 결과로 보아 methoxyverapamil의 이뇨작용은 신장내의 직접작용에 의하나, 중추를 통한 항이뇨작용은 신신경이 매개하는 것으로 사료된다.

## 참고문헌

- Bello-Reuss, E., Trevino, D. U. and Gottschalk, C. W. (1976). Effect of sympathetic renal nerve stimulation on proximal water and sodium reabsorption. *J. Clin. Invest.* **57**, 1104.
- Bello-Reuss, E., Pastoriza-Munoz, E. and Colindres, R. E. (1977). Acute unilateral renal denervation in rats with extracellular volume expansion. *Am. J. Physiol.* **232**(1), F26.
- Brown, B. and Churchil, P. (1983). Renal effects of methoxyverapamil in anesthetized rats. *J. Pharmacol. Expt. Therap.* **225**, 372.
- Churchil, P. C. (1979). Effect of D-600 on inhibition of *in vitro* renin release in the rat by high extracellular potassium and angiotensin II. *J. Physiol. (Lond)*, **294**, 123.
- Elsa, B. R., Romulo, E. C., Enrique, P. M., Robert, A. M. and Carl, W. G. (1975). Effects of acute unilateral renal denervation in the rat. *J. Clin. Invest.* **56**, 208.
- Gill, J. R., Jr., and Caster, A. G. T. (1972). Effect of renal alpha adrenergic stimulation on proximal tubular sodium reabsorption. *Am. J. Physiol.* **223**, 1201.
- 고석태, 이한구, 나환광 (1992). 개의 신장기능에 미치는 methoxyverapamil의 영향. *약학회지*, **36**, 46.
- Nomura, G., Takabatake, T., Arai, S., Uno, D., Shimao, M. and Hattori, N. (1977). Effect of acute unilateral renal denervation on tubular sodium reabsorption in the dog. *Am. J. Physiol.* **232**(1), F16.
- Phillips, R. A. (1944). In, Quantitative Clinical Chemistry, Vol. 2 Methods, edited by J. P. Pethrs and van slyke, D. D., Williams and WilKins.
- Pitts, R. T. (1968). *Physiology of the Kidney and Body Fluids*, Year book, Medical Publ. Chicago, p.150.
- Slick, G. L., Agailera, A. J., Zambrack, E. J., DiBona, G. F. and Kaloyanides, G. F. (1975). Renal neuroadrenergic transmission. *Am. J. Physiol.* **229**, 60.
- Smith, H. W., FinKelstein, N., Aliminos, U., Crawford, B. and Graber, B. (1945). The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. *J. Clin. Invest.* **24**, 388.
- Snedecor, D. W. and Cochran, W. G. (1980). *Statistical Methods*, Iowa State Univ, Press. 7th ed.
- Vander, A. J. (1985). *Renal Physiology*, 3rd Ed., McGraw-Hill Book Co., Cited from 강성귀 등 (1991) 신장학, 전남대학교 출판부, 광주 p. 74.