

α_2 -아드레날린 효능제인 UK 14,304의 이뇨작용에 대한 신장신경 제거의 영향

고석태 · 나한광*

조선대학교 약학대학 약물학교실, *식품의약품 안전본부, 독성연구소 약효약리과

Effect of Renal Denervation on Diuretic Action of UK 14,304, α_2 -Adrenergic Agonist, in Dog

Suk Tai KO and Han Kwang NA*

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

*Dept. of Clinical Pharmacology, Toxicology Research Institute, Korea FDA, Seoul 122-020, Korea.

(Received October 2, 1997; accepted November 18, 1997)

Abstract – This study was performed in order to investigate the effect of renal denervation on diuretic action of UK 14,304, α_2 -Adrenergic Agonist, administered into the vein and the carotid artery in dog. The diuretic action of UK 14,304 administered into the vein or the carotid artery was reversed to the antidiuretic action by renal denervation, this time, the decrease of Na^+ excretion amounts in urine (E_{Na}) and the increase of Na^+ reabsorption rates in renal tubule (R_{Na}) were exhibited. This results suggest that central diuretic action of UK 14,304 is mediated by renal nerves and the antidiuretic action of UK 14,304 in denervation kidney is caused by the increase of Na^+ reabsorption rates (R_{Na}) in renal tubules in dog.

Keywords □ UK 14,304, renal denervation, antidiuretic action, dog.

UK 14,304는 5-bromo-N-(4,5-dihydro-1H-imidazole-2-yl)-6-quinoline amine으로 α_2 -아드레날린 효능약으로 작용한다(Anderson 등, 1988; Grand와 Scrutton, 1980; Neubig 등, 1985; Cambridge, 1981; Tuner 등, 1985). UK 14,304는 혈관 작용성 장관 펩티드(V.I.P.=Vasoactive Intestinal Peptide)에 의한 cAMP의 축적을 억제하여 작용을 나타내는 α_2 -아드레날린성 수용체의 완전한 효능약인데 반하여 clonidine은 단지 부분적인 효능약으로만 작용한다(Paris 등, 1988). Clonidine(고석태와 김기환, 1983) 및 clonidine과 약리작용이 유사한 guanabenz(이상현과 고석태, 1988)는 개에서 중추적인 아드레날린성 억제와 ADH의 분비억제에 의하여 뚜렷한 이뇨작용이 보고되어 있는가 하면 이 UK 14,304는 개에서 중추의 α_2 -아드레날린성 수용체를 통한 ADH의 분비억제와 신세뇨관에서 전해질 재흡수 억제에 의하여 이뇨작용이 나타나는 것으로 보고된 바 있다(고석태 등, 1997). 중추적인 작용은 신경성 경로와 체액성인 경우를 생각할 수가 있다. 따라서 이런점을 분명히 하기 위하여 개를 이용하여

한쪽 신장의 신경을 제거한 다음 UK 14,304를 정맥 또는 경동맥내 투여하여 신장작용을 검토 하였다.

실험방법

재료

사용약물은 UK 14,304(RBI, U.S.A), creatinine anhydrous (Sigma, U.S.A), P-aminohipuric acid(PAH Sigma, U.S.A), pentobarbital sodium(Entobar[®] 한림제약), phenol(Ishisu, Japan) 등이며 pentobarbital sodium은 Entobar[®] 주사제를 그대로 사용하였고 UK 14,304는 DMSO(Dimethyl Sulfoxide)에 용해시켜 사용하되 전체 투여량은 1.0 ml를 초과하지 않는 범위에서 시행하였으나 다른 약물들은 0.9% saline에 용해시켜 사용하였다. 사용기기는 spectrophotometer(Coleman, U. S.A), flame photometer(Ciba-Corning, England), osmometer (Advanced Ins. U.S.A), peristaltic pump(Tokyo Rikakikai, Japan), infusion pump(Harvard, U.S.A), physiography(Grass, U.S.A), centrifuge(Kokusan Ensinki, Japan) 등이다. 실험동물은 체중 9.0~16.0 kg의 자웅잡견을 사용하였다.

* To whom correspondence should be addressed.

방법

실험 동물은 실험전일 절식시켰으나 물은 자유로이 취하도록 하였다. 마취는 pentobarbital sodium을 35.0 mg/kg 비율로 정맥내 투여하여 시행하였으며 필요에 따라 추가 투여하였다. 개는 동물고정대에 배위로 고정된 후 호흡을 용이하게 하기 위하여 endotracheal tube를 기도내에 삽입 고정하였으며 정맥내에 주입액과 약물의 주입은 각각 peristaltic pump와 infusion pump를 이용하였고 앞다리 정맥을 통하였다. 집뇨는 마취된 개를 정중절개하여 개복하고 양측수뇨관에 polyethylene관(P.E.)을 통하여 실행하였다. 경동맥내에 약물의 투여는 경부를 절개하여 경동맥을 노출시킨 후 낚시모양으로 만든 23 G. 주사침을 polyethylene관으로 Harvard infusion pump에 연결한 다음 경동맥내에 천자하여 12.0 ml/hr의 속도로 생리식염수를 계속 주입하여 주사침이 막히지 않도록 하였다가 약액과 교환하여 주입하는 방법으로 하였다. 신신경의 제거는 Elsa 등의 방법(Elsa 등, 1975)에 따라 좌측 절개로 좌측신동맥을 노출시킨 후 pedicle주위의 조직을 분리한 다음 육안으로 관찰할 수 있는 신경을 전부 제거하고 신동맥의 엷은막(aventitia)을 완전히 벗기고 무수 alcohol에 용해시킨 10% phenol용액을 적신 탈지면으로 20분간 피복하였다. 피복이 끝난 후에는 생리식염수로 신장 pedicle주위를 여러번 세척하였다. 신경제거 직후에는 신동맥의 지나친 경축때문에 뇨량 감소현상이 나타나는데 일정 시간 후에는 정상상태로 회복된다. 그러나 일정시간 후에도 정상으로 회복이 되지 않는 동물은 실험에서 제외시켰다. Clearance물질인 ceratinine과 PAH는 일정한 혈중농도에 일시에 도달하도록 초회량(creatinine=500 mg/kg, PAH=6 mg/kg)을 투여한 후, 곧이어 뇨중에 배설되는 양만큼 주입액에 첨가하여 뇨중 농도가 일정하게 유지되도록 하였다. 매 clearance 중간에는 고동맥내에 삽입 고정된 heparin-saline으로 채운 polyethylene관을 통하여 채혈하여 원심분리한 다음 분리한 혈청을 냉장고에 보관 하였다가 뇨와 함께 분석에 사용 하였다. 사구체여과율과 신혈류량은 각각 creatinine과 PAH의 clearance치로 측정하였다. 혈압의 변동은 고동맥에 pressure transducer를 연결하여 physiography상에 묘기하여 계속하였다. Clearance 물질인 creatinine과 PAH의 분석은 각각 Philips방법(Philips, 1944)과 Smith 등의 방법(Smith 등, 1945)에 준하였고, Na⁺과 K⁺은 flame photometer로 osmolarity는 osmometer로 정하였다. 통계적 유의성 검토에 대조치로 부터의 변동을 Student's paired "t" test(Snedecor와 Cochram, 1980)로 하였다.

Clearance의 계산은 다음 방법에 의하여 산출하였다.

$$C = \frac{UV}{P} \quad (U: \text{뇨중농도(mg/ml)}, P: \text{혈장내농도(mg/ml)}, \\ V: \text{뇨량(ml/min)})$$

$$C_{\text{osm}} = \frac{U_{\text{osm}}V}{P_{\text{osm}}} \quad (C_{\text{osm}}: \text{osmolar clearance}, U_{\text{osm}}: \text{뇨의 삼})$$

투압, Posm: 혈장의 삼투압)

$$C_{\text{H}_2\text{O}} = V - C_{\text{osm}} \quad (C_{\text{H}_2\text{O}}: \text{free water clearance})$$

$$\text{여과된 Na}^+\text{양} (\text{Na}^+ \text{ filtered}) = P_{\text{Na}} \times C_{\text{G}}$$

$$\text{배설된 Na}^+\text{양} (\text{Na}^+ \text{ excreted}) = U_{\text{Na}} \times V$$

$$\text{Na}^+ \text{ 재흡수율} (\%) = \frac{\text{Na}^+ \text{ filtered} - \text{Na}^+ \text{ excreted}}{\text{Na}^+ \text{ filtered}} \times 100$$

실험결과

정맥내 투여한 UK 14,304의 이뇨작용에 대한 신신경제거의 영향

마취한 개를 정중절개로 개복한 후 양측 수뇨관에 polyethylene관을 삽입 고정하여 뇨를 따로따로 모을 수 있도록 한 다음 개를 측와위로 재고정한 후 측절개하여 한쪽 신동맥의 신경을 제거하고 일정시간 후 신장기능이 정상으로 회복되었을때 대조기 후에 UK 14,304를 정맥내에 투여하여 나타나는 신신경을 제거한 신장기능의 변화를 정상신장의 기능변화와 비교 관찰하였다.

Table I은 한쪽 신장신경을 제거한 개의 정맥내에 UK 14,304(15.0 $\mu\text{g/kg}$)를 투여한 후 정상신장과 신경제거 신장의 기능변화를 비교 관찰한 실험 6례를 종합한 것이다. Table I에서 나타난바와 같이 정상신장(대조신=C)에서는 뇨량의 증가현상이 나타났으나 신경을 제거한 신장(실험신=E)에서는 뇨량의 증가는 전혀 발견할 수가 없었고 오히려 감소현상이 나타났다. 자세히 관찰하면 실험신(E)의 경우, 뇨량에 있어서 2.25 ± 0.09 (Mean \pm S.E.) ml/min 대조치에 비하여 제 1, 2 및 3기에 각각 1.73 ± 0.10 , 1.73 ± 0.09 및 1.77 ± 0.09 ml/min로 감소의 경향을 나타내었다. 대조신(C)의 경우, 1.13 ± 0.05 ml/min 대조치에 비하여 1.42 ± 0.08 , 1.44 ± 0.08 및 1.59 ± 0.08 ml/min로 증가하였을 뿐 아니라 통계학적인 유의성도 나타내었다. 이때의 대조신의 신장기능의 변화를 보면 사구체여과율(GFR)과 신혈류량(RPF)의 증가가 나타났고 뇨중 Na⁺과 K⁺의 배설량(E_{Na} , E_{K})이 증가하였으나 신세뇨관에서의 Na⁺과 K⁺의 재흡수율(R_{Na} , R_{K})은 변화가 없었다. 자유수 제거율($C_{\text{H}_2\text{O}}$)은 뇨량의 증가와는 상관관계가 성립하지 않았으나 증가의 경향을 나타내었다. 실험신의 경우, 뇨량의 감소와 더불어 E_{Na} 의 감소와 R_{Na} 의 증가가 나타났다. 그러나 이 실험신에서도 $C_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 증가는 나타났다.

Table II는 한쪽 신장신경을 제거한 동물에서 UK 14,304를 증량하여 50.0 $\mu\text{g/kg}$, i.v로 투여한 실험 6례를 종합한 것이다. 이때에도 UK 14,304를 15.0 $\mu\text{g/kg}$, i.v로 투여한 실험과 같은 양상을 나타내었다. 다만 그 변화율이 뚜렷하였다는 것이 차이점 이라고 볼 수 있다. 특히 $C_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 경우 실험신이나 대조신에서 뇨량의 증감에 관계없이 다 같이 증가현상이 뚜렷하게 나타났다.

Table III는 정상적인 개에서 UK 14,304를 정맥내 투여

Table I. Effect of renal denervation on diuretic action of UK 14,304 (15.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v) infused into vein in dog

Parameters	Times	Control	0~10	10~20	2~30 (min)
Vol (ml/min)	E	2.25 \pm 0.09	1.73 \pm 0.10 ^o	1.73 \pm 0.09 ^o	1.77 \pm 0.09 ^o
	C	1.13 \pm 0.05	1.42 \pm 0.08*	1.44 \pm 0.08*	1.59 \pm 0.08*
GFR(ml/min)	E	23.6 \pm 0.67	20.5 \pm 0.80	22.2 \pm 1.07	22.4 \pm 0.35
	C	22.1 \pm 0.81	27.9 \pm 2.15*	25.1 \pm 1.74*	26.4 \pm 2.29*
RPF (ml/min)	E	54.2 \pm 1.39	45.3 \pm 1.90	47.7 \pm 1.94	53.7 \pm 1.33
	C	47.9 \pm 1.68	54.0 \pm 3.49*	49.5 \pm 2.82*	58.0 \pm 3.86*
Cosm (ml/min)	E	2.28 \pm 0.10	1.78 \pm 0.15 ^o	1.49 \pm 0.13 ^o	1.32 \pm 0.12 ^o
	C	1.46 \pm 0.11	7.73 \pm 0.15*	1.59 \pm 0.16	1.44 \pm 0.14
C _{H₂O} (ml/min)	E	-0.07 \pm 0.11	-0.05 \pm 0.03	0.24 \pm 0.14*	0.45 \pm 0.16*
	C	-0.33 \pm 0.09	-0.31 \pm 0.14	-0.14 \pm 0.12	0.29 \pm 0.61*
ENa ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	E	204.9 \pm 11.4	143.6 \pm 15.5 ^o	130.9 \pm 13.9 ^o	95.5 \pm 12.7 ^o
	C	114.0 \pm 7.89	136.0 \pm 11.3*	128.7 \pm 14.3*	138.4 \pm 11.6*
RNa (%)	E	93.3 \pm 0.76	95.4 \pm 0.87*	95.9 \pm 0.88*	96.3 \pm 0.83*
	C	96.6 \pm 0.42	96.5 \pm 0.67	96.1 \pm 0.87	96.2 \pm 0.78
E _K ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	E	30.9 \pm 1.90	23.0 \pm 1.94	24.0 \pm 2.38	23.5 \pm 2.41
	C	17.8 \pm 1.14	22.9 \pm 2.36*	22.7 \pm 2.46*	24.2 \pm 2.11*
R _K (%)	E	73.7 \pm 3.80	76.9 \pm 4.22	76.9 \pm 5.02	77.5 \pm 5.10
	C	83.3 \pm 3.13	81.3 \pm 4.95	78.7 \pm 5.34*	78.6 \pm 4.91
MAP (mmHg)		125.1 \pm 9.39	127.0 \pm 10.54	121.5 \pm 11.10	122.0 \pm 10.35

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Abbreviations: Vol=urine flow rate. GFR and RPF=gomerular filtration rate and renal plasma flow measured by clearance of creatinine and P-aminohippuric acid, resp. Cosm and C_{H₂O}=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=reabsorption rate of sodium and potassium in the renal tubules. Denervation was performed by sectioning the visible nerves on the renal artery and surrounding the renal artery with cotton drenched the 10% alcoholic phenol solution for 20 min. E: experimental denervation kidney. C: control innervation kidney. * and ^o= Statistically significant increase and decrease by comparing with corresponding control values, resp. MAP mean arterial pressure as calculated from diastolic pressure+1/3 pulse pressure.

Table II. Effect of renal denervation on diuretic action of UK 14,304 (50.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v) infused into vein in dog

Parameters	Times	Control	0~10	10~20	20~30	30~40 (min)
Vol (ml/min)	E	1.36 \pm 0.14	1.35 \pm 0.14	1.74 \pm 0.16	1.72 \pm 0.15	1.51 \pm 0.14
	C	0.50 \pm 0.09	1.47 \pm 0.19*	1.71 \pm 0.15*	1.47 \pm 0.09*	1.39 \pm 0.10*
GFR (ml/min)	E	25.2 \pm 2.10	27.5 \pm 2.65	24.8 \pm 1.60	23.3 \pm 0.98	21.9 \pm 1.13
	C	22.1 \pm 2.10	25.3 \pm 2.61*	25.5 \pm 1.72*	24.6 \pm 1.06*	20.7 \pm 1.35
RPF (ml/min)	E	54.0 \pm 4.27	56.6 \pm 4.34	46.1 \pm 4.00	49.2 \pm 3.51	47.1 \pm 3.71
	C	48.1 \pm 3.94	52.9 \pm 4.29*	59.5 \pm 5.00*	52.1 \pm 3.75*	49.1 \pm 3.72
Cosm (ml/min)	E	2.00 \pm 0.17	1.57 \pm 0.13	1.25 \pm 0.16	1.24 \pm 0.14	1.23 \pm 0.15
	C	0.84 \pm 0.16	1.30 \pm 0.10*	1.38 \pm 0.16	1.28 \pm 0.14	1.29 \pm 0.14
C _{H₂O} (ml/min)	E	-0.64 \pm 0.09	0.08 \pm 0.08*	0.50 \pm 0.17*	0.48 \pm 0.19	0.28 \pm 0.17*
	C	-0.44 \pm 0.07	0.16 \pm 0.14*	0.34 \pm 0.16*	0.20 \pm 0.18*	0.10 \pm 0.19
E _{Na} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	E	169.4 \pm 14.1	133.3 \pm 14.4 ^o	94.7 \pm 13.3 ^o	95.6 \pm 11.3 ^o	98.9 \pm 11.3 ^o
	C	69.4 \pm 13.7	102.7 \pm 7.22*	127.0 \pm 11.8*	124.6 \pm 6.15*	176.3 \pm 22.1*
R _{Na} (%)	E	95.5 \pm 0.19	96.4 \pm 0.58	96.9 \pm 0.58*	96.5 \pm 0.70*	96.3 \pm 0.69*
	C	98.2 \pm 0.50	96.7 \pm 0.65	96.4 \pm 0.61	96.5 \pm 0.62	96.1 \pm 0.51
E _K ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	E	33.2 \pm 4.63	22.3 \pm 2.74	23.8 \pm 2.58	23.7 \pm 1.98	23.3 \pm 1.96
	C	18.2 \pm 3.97	22.2 \pm 2.25	25.0 \pm 2.39*	22.7 \pm 1.83	20.9 \pm 1.66
R _K (%)	E	74.6 \pm 5.76	79.1 \pm 4.27	80.2 \pm 3.41	78.5 \pm 3.84	76.2 \pm 5.17
	C	85.7 \pm 4.60	78.4 \pm 4.35	79.2 \pm 3.77	80.4 \pm 3.71	78.8 \pm 3.10

Mean \pm S.E. from 6 experiments. Abbreviations are the same as in Table I.

Table III. Effect of UK 14,304 on renal function in dog

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF (ml/min)	C _{osm} (ml/min)	C _{H₂O} (ml/min)	E _{Na} (μEq/min)	R _{Na} (%)	E _K (μEq/min)	R _K (%)	K ⁺ /Na ⁺ (%)
0~10	2.75	54.2	130.3	5.18	-2.43	415.0	94.9	45.4	83.2	10.9
10~20	2.60	57.4	138.9	5.11	2.51	403.3	95.3	46.3	83.9	11.5
UK 14,304 150.0 μg/kg, i.v.										
20~30	4.75	59.3	131.8	7.59	-2.84	115.6	93.1	73.6	75.2	12.0
30~40	6.10	62.5	150.4	7.45	-2.35	609.4	93.5	84.2	73.1	13.8
40~50	6.30	57.6	149.9	5.89	0.45	455.5	94.7	78.8	72.6	17.3
UK 14,304 50.0 μg/kg, i.v.										
50~60	4.65	48.4	114.0	3.02	1.63	266.9	96.3	52.5	38.3	19.7
60~70	7.30	56.3	132.1	3.17	4.13	310.3	96.3	53.3	81.1	17.2
70~80	7.80	55.1	149.4	2.78	5.02	281.6	96.6	49.1	82.2	17.4
80~90	8.05	52.9	146.2	2.70	5.35	273.7	96.6	50.7	80.8	18.5

Data from Expt. No. 782. Abbreviations are the same as in Table I.

한 실험의 1 레이다. 이 경우 UK 14,304를 50.0 μg/kg, i.v. 에서 노량의 증가와 ENa의 감소 C_{H₂O}의 증가 및 삼투질 제거율(Cosm)의 감소 등을 분명히 확인할 수 있었다. 이는 이미 발표한 논문결과(고석태 등, 1997)와 일치함을 확인할 수 있었다.

경동맥내에 투여한 UK 14,304의 이뇨작용에 대한 신장신경 제거의 영향

경동맥 투여시 나타나는 UK 14,304의 이뇨작용에 대한 신장신경 제거의 영향을 관찰하였다.

경동맥내에 투여한 UK 14,304의 이뇨작용이 정맥내 투

여시에 비하여 1/5 양에서 나타나는 것은 UK 14,304의 작용점이 중추임을 의미한다.

Table IV는 경동맥내 투여한 UK 14,304(3.0 μg/kg)의 이뇨작용에 대한 신장신경 제거의 영향을 관찰한 실험 6례를 종합한 것이다. 실험신의 경우, 노량의 증가현상이 전혀 나타나지 않았고 대조신에서는 통계적 유의성은 없었으나 노량이 증가하는 경향이 나타났다. 이때의 신장기능의 변화는 실험신이나 대조신에서 신장신경을 제거하고 UK 14,304를 정맥내 투여 하였을 때와 같은 양상을 나타내었다.

Table V는 한쪽 신장신경을 제거한 동물에 UK 14,304를

Table IV. Effect of renal denervation on the diuretic action of UK 14,304 (3.0 μg/kg/min) infused into carotid artery in dog

Parameters	Times		Control	0~10	10~20	20~30 (min)
	E	C				
Vol (ml/min)	E		1.36±0.09	1.48±0.23	1.47±0.22	1.33±0.16
	C		0.50±0.09	0.75±0.25	0.77±0.24	0.40±0.07
GFR (ml/min)	E		25.2±2.10	25.6±4.39	25.4±4.29	23.9±3.83
	C		22.1±2.10	23.0±5.46	28.0±6.32*	19.7±3.86
RPF (ml/min)	E		54.0±4.25	53.8±8.06	50.7±7.04	52.6±6.78
	C		48.1±3.94	48.1±10.0	60.4±12.2*	46.0±6.95
Cosm (ml/min)	E		2.00±0.17	2.00±0.33	1.75±0.24	1.57±0.20
	C		0.84±0.16	1.14±0.34	1.11±0.36	0.61±0.12
C _{H₂O} (ml/min)	E		-0.64±0.09	-0.42±0.08	-0.28±0.09	-0.24±0.05
	C		-0.44±0.07	-0.39±0.11	-0.40±0.13	-0.21±0.05
E _{Na} (μEq/min)	E		169.4±14.1	168.3±28.34	148.7±25.3	130.2±0.49 ^o
	C		69.4±13.7	84.7±27.27*	80.1±26.6*	37.0±6.53
R _{Na} (%)	E		95.5±0.19	95.6±0.02	96.0±0.30*	96.1±0.46*
	C		98.2±0.50	93.4±2.53*	98.4±0.19	98.7±0.06
E _K (μEq/min)	E		33.2±4.63	31.6±7.24	26.4±3.66	23.4±2.07
	C		18.2±3.97	18.6±6.47	20.3±7.33	19.8±1.40
R _K (%)	E		74.0±4.76	75.7±3.26	78.4±1.15	79.4±1.37
	C		85.7±4.60	84.0±3.82	87.4±1.86	89.1±0.99*

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

Table V. Effect of renal denervation on the diuretic action of UK 14,304 (10.0 μg/kg/min) infused into carotid artery in dog

Parameters	Times	Control	0~10	10~20	20~30	30~40 (min)
		E	C			
Vol (ml/min)	E	1.36±0.27	1.35±0.27	0.97±0.19	0.77±0.12 ^o	0.75±0.09 ^o
	C	0.50±0.18	1.47±0.37*	0.72±0.11	0.57±0.06	0.55±0.07
GFR (ml/min)	E	25.2±4.20	27.5±5.30	22.2±4.10	24.9±4.01	25.0±4.63
	C	22.1±4.20	5.3±5.22*	20.0±4.07	21.7±4.56*	21.8±4.80
RPF (ml/min)	E	54.0±8.54	6.6±8.68	48.7±7.95	54.8±8.33	55.2±7.48
	C	48.1±7.88	2.9±8.58*	40.4±5.99	46.3±8.37*	48.0±9.12
Cosm (ml/min)	E	2.00±0.33	1.57±0.25	1.28±0.28	1.33±0.26	1.38±0.25
	C	0.84±0.32	1.30±0.20*	0.85±0.12	0.93±0.13	0.08±0.20
C _{H₂O} (ml/min)	E	-0.64±0.17	0.08±0.15*	-0.31±0.07*	-0.56±0.14	-0.66±0.14
	C	-0.44±0.14	0.16±0.28*	-0.13±0.05*	-0.36±0.10	-0.25±0.14
E _{Na} (μEq/min)	E	169.4±28.19	133.3±28.76 ^o	101.7±22.71 ^o	102.5±19.76 ^o	107.7±7.31 ^o
	C	69.4±27.38	102.7±14.43*	51.3±10.67	69.8±7.67	72.8±1.92
R _{Na} (%)	E	95.5±0.19	96.4±0.58	98.0±0.20*	97.3±0.02*	97.1±0.11
	C	98.2±0.50	96.9±0.41	97.7±0.49	97.3±0.56	97.1±0.51
E _K (μEq/min)	E	33.2±9.25	23.5±3.08*	29.8±1.92*	32.9±4.47	34.9±4.85
	C	18.2±7.93	20.9±3.01	17.0±3.15	19.7±5.38	20.8±2.07
R _K (%)	E	74.6±5.76	81.0±1.99*	67.1±6.60	67.6±6.05	64.9±7.84
	C	85.7±4.60	81.0±2.53	79.9±3.57	79.3±8.45	78.4±4.94

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

증량하여 10.0 μg/kg를 경동맥내 투여한 실험 6례를 종합한 것이다. 실험신은 감소, 대조신은 증가의 현상을 나타내었다. 이때의 실험신의 경우 뇨량의 유의성 감소가 확실하였으며 신기능의 변화는 E_{Na}의 뚜렷한 감소와 R_{Na}의 현저한 감소가 나타났다. 이런 경우에는 대조신에서는 뇨량의 증가현상이 나타났다.

Table VI는 정상 동물에 UK 14,304를 경동맥내 투여한 실험중 한 예이다. UK 14,304를 3.0 및 10.0 μg/kg을 경동맥내 투여하여 투여량에 비례하는 뇨량의 증가현상이 나타났다. 이때 뇨량의 증가와 더불어 C_{H₂O}의 증가와 E_{Na}의 증

가가 나타났다. 이때는 UK 14,304의 정맥 투여시와는 뇨량과 C_{H₂O}의 증가는 일치하나 E_{Na}의 증가가 다른점이다. 그러나 고 등(고석태 등, 1997)의 연구결과와 일치한다.

고찰 및 결론

UK 14,304를 개의 정맥 및 경동맥내에 투여시 나타나는 이노작용에 대한 신장신경 제거의 영향을 관찰하였다. 정맥 및 경동맥내 투여한 UK 14,304의 이노작용이 신장신경 제거로 인하여 항이노작용으로 반전되었으며 이 항이노작

Table VI. Effect of UK 14,304 on renal function in dog

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF	C _{osm} (ml/min)	C _{H₂O}	E _{Na} (μEq/min)	R _{Na} (%)	E _K (μEq/min)	R _K (%)	K ⁺ /Na ⁺ (%)
0~10	1.55	36.0	100.0	2.75	-1.20	204.3	96.2	29.5	83.6	14.4
10~20	1.62	34.4	96.8	2.89	-1.29	210.9	95.9	30.4	82.3	14.4
UK 14,304 3.0 μg/kg, into carotid artery										
20~30	2.40	37.8	95.2	3.65	-1.25	290.0	94.9	37.4	79.9	13.0
30~40	2.30	39.5	98.8	3.39	-1.09	278.5	95.3	41.4	79.0	14.9
40~50	2.30	39.3	89.8	3.22	-0.92	268.9	95.4	42.6	78.3	15.8
UK 14,304 10.0 μg/kg, into carotid artery										
50~60	3.15	38.4	91.9	3.45	-0.30	341.5	94.1	47.3	75.4	13.8
60~70	3.35	40.3	98.2	3.16	0.19	341.7	94.3	50.3	75.0	14.7
70~80	3.20	42.6	99.9	2.80	0.40	313.0	95.1	49.0	73.0	15.6
80~90	2.70	45.3	93.1	2.70	0.00	281.1	95.9	42.7	81.1	15.2

Data from Expt. No. 782. Abbreviations are the same as in Table I.

용의 신세뇨관에서의 Na^+ 재흡수율(R_{Na})의 증대에 의한 뇨 중 Na^+ 배설량(E_{Na})의 감소에 기인하는 것으로 사료되었다. 따라서 UK 14,304의 중추적인 이뇨작용은 신경이 매개하는 것으로 평가할 수 있다. 신장에 분포된 신경은 부교감신경이 어느 정도 있으나 분포된 신경의 대부분은 교감신경임이 알려져 있다(Pitts, 1968; Slick 등, 1975). 개의 신장에서는 α -아드레날린 흥분이나 저주파로 전기자극하면 신세뇨관, 특히 근위세뇨관에서 Peritubular Capillary Starling Factor를 통해서가 아니라 근위세뇨관에서의 직접적인 작용에 의하여 Na^+ 의 재흡수를 증가 시킴이 이미 알려진 것이다(Slick 등, 1975; Bello-Reuss 등, 1976). 이에 반하여 개(Nomura 등, 1977)나 흰쥐(Elsa 등, 1975; Bello-Reuss 등, 1977)에서 신장신경을 제거하면 GFR이나 RPF의 변화없이 근위세뇨관에서 E_{Na} 의 증가에 의하여 뇨량이 현저히 증가한다. 또한 개의 신장내에 교감신경의 α -흥분제인 norepinephrine을 주입하는 경우 RPF의 감소, 여과율($\text{FF}=\text{filtration fraction}$)의 증가가 나타나고 신세뇨관에서 직접적인 작용에 의하여 원위세뇨관이 아닌 근위세뇨관에서의 Na^+ 재흡수를 촉진시킴이 알려져 있다(Gill와 Caster, 1972). 이와 같은 사실을 근거로 UK 14,304의 중추적인 이뇨작용의 기전을 검토하였을 때 신장신경 억제가 이뇨작용의 주된 기전임을 짐작할 수 있다. 그러나 UK 14,304의 이뇨작용을 신경 억제로만 해석할 수 없는 것은 신경제거 신장 즉, 실험 신장에서의 항이뇨작용이 출현되는 상황에서도 자유수 제거율($C_{\text{H}_2\text{O}}$)이 여전히 증가 하였다는 사실이다. 그러하기 때문에 UK 14,304의 이뇨작용이 신경작용외에 ADH의 분비 억제에도 관여한다고 생각 되어진다. 그러나 이 ADH의 분비억제가 UK 14,304 이뇨작용의 주된 기전은 아니라고 생각 되어진다. 본 실험에서 나타난 설명하기 어려운 또 하나의 현상이 발견되었는데 그것은 한쪽 신장신경 제거한 동물에 UK 14,304를 정맥내 투여하였을 때 실험신에서 항이뇨작용이 나타나는 같은 시간에 대조신에서 이뇨작용이 나타났을 때 E_{Na} 의 증가현상이다. 정상동물에서 UK 14,304 정맥내 투여시 이뇨작용과 $C_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 증가 및 E_{Na} 의 감소가 나타나는데 반하여 한쪽 신장신경 제거 동물에서는 신경을 제거하지 않은 신장인 대조신에서 이뇨작용이 나타나는 것은 당연하나 이때의 $C_{\text{H}_2\text{O}}$ 의 증가는 정상동물에서의 실험에서와 같은데 반하여 이때의 E_{Na} 의 증가는 정상동물에서와는 완전히 다른점이다. 이와 같은 점은 앞으로 추가 실험을 통하여 밝혀져야 할 과제이다. 결론적으로 신장신경 제거는 UK 14,304의 이뇨작용을 차단 하였다는 것이다.

참고문헌

- Andron, A. C., Carlson, M. A. and Chapman Gilkeson, R. (1988). Specific [^3H] UK 14,304 binding in human cortex occurs at multiple high affinity states with α_2 -adrenergic selectivity and differing affinities for GTP. *Life Science*. **43**, 1805-1812.
- 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**, 1101-1114.
- Bello-Reuss, E., Pastoriza-Munoz, E. and colinders, R. E. (1977). Acute unilateral renal denervation in rats with extracellular volume expansion. *Am. J. Physiol.* **232**, F26-F32.
- Cambridge, D. (1981). UK-14,304. A potent and selective α_2 -agonist for the chracterization of α -adrenoreceptor subtypes. *Eur. J. Pharmacol.* **72**, 413-415.
- Elsa, B. R., Romulo, E. C., Enriqcee, P. M., Robert, A. M. and Carl, W. G. (1975). Effect of acute unilateral renal denervation in the rat. *J. Clin. Invest.* **56**, 208-212.
- Gill, J. R., Jr. and Caster, A. G. T. (1972). Effect of α -adrenergic stimulation on proximal tubular sodium reabsorption. *Am. J. Physiol.* **223**, 1201-1206.
- Grand, J. A. and Scrutton, M. C. (1980). Interaction of selective α -adrenoreceptor antagonists with human and rabbit blood platelets. *Brit. J. Pharmacol.* **71**, 121-134.
- 고석태, 김기환. (1983). Clonidine이 개의 신장에 미치는 영향. *약학회지* **27**, 271-282.
- 고석태, 김해석, 최홍석. (1997). α_2 -아드레날린 효능약인 UK 14,304의 개 신장기능에 미치는 영향. *약학회지*. **41**, 498-511.
- 이상현, 고석태. (1988). 개의 신장기능에 미치는 Guanabenz의 영향. *약학회지* **32**, 258-273.
- Neubig, R. R., Gantzso, R. D. and Brasier, R. S. (1985). Agonist and antagonist binding to α_2 -adrenergic receptors in purified membranes from human plateles. Implications of receptor-inhibitory nucleotied-binding protein stoichiometry. *Mol. Pharmacol.* **28**, 475-486.
- Nomura, G., Takabatake, T., Arai, S., Unv, D., Shimao, M. and Hattori, N. (1977). Effect of acute unilateral renal denervation on tubular sodium reabsorption in dog. *Am. J. Physiol.* **232**, F16-F25.
- Paris, H., Galitzky, J. and Senard, J. M. (1988). Interaction of full and partial agonists with HT29 cell α_2 -adrenoceptor: Comparative study of [^3H] UK-14,304 and [^3H] clonidine binding. *Mol. Pharmacol.* **35**, 345-35.
- Phillips, R. A. (1944). In Quantitative Clinical Chemistry. Vol. 2. Methods. edited by J. P. Peters and D. D. Van Slyke Williams and Wilkins.
- Pitts, R. F. (1968). *Physiology of the Kidney and Body Fluids*, Chicago, Yearbook Medical Publ. p.150.
- Slick, G. L., Agilera, A. J., Zambrack, E. J., Dibona, G. F. and Kaloyanides, G. F. (1975). Renal neuroadrenergic transmission. *Am. J. Physiol.* **229**, 60-68.
- Smith, H. W., Finkelstein, N., Aliminos, U., Crawford, B. and Graber, B. (1945). The renal clearances of substituted hippuric acid denervatives and other aromatic acids in dog and man. *J. Clin. Invest.* **24**, 388-398.
- Snedecor, G. W. and Cochram, W. G. (1980). *Statistical Methods*. 7th ed. Iowa State Univ.
- Turner, J. T., Ray-Pregner, C and Bylund, D. B. (1985). α_2 -adrenergic receptors in the human cell line, HT29. Chracterization with the full agonist radioligand [^3H] UK-14,304 and inhibition of adenylate cyclase. *Mol. Pharmacol.* **28**, 422-430.