

## 腎細尿管機能에 미치는 Bradykinin 의 影響

全南大學校 醫科大學 藥理學敎室

(指導 曹圭瓚 敎授 · 鞠永棕 副敎授)

徐 炳 喆

=Abstract=

Influence of Bradykinin on the tubular function of the dog kidney

Byoung Chul Suh, M.D.

Department of Pharmacology, Chonnam University Medical School

(Directed by Prof. Kyu Chan Cho, M.D. & Assoc. Prof. Young Johng Kook, M.D.)

In this study the influence of Bradykinin, a biogenic polypeptide, on the excretory function of the dog kidney was investigated, utilizing the clearance and stop-flow method. The results are summarized as follows;

- 1) Bradykinin administered intravenously elicited a marked antidiuresis.
- 2) When given into the renal artery, however, prompt increase of the urine flow, sodium excretion and free water clearance without significant change in the glomerular filtration rate ensued.
- 3) It was also effective during an osmotic diuresis with 10% Mannitol infusion, though the response was not so marked.
- 4) The stop-flow experiment showed that sodium reabsorption in the proximal tubules is inhibited by the infusion of bradykinin into the renal artery.

It was thus concluded that the diuretic effect of bradykinin given intra-arterially results from the inhibition of sodium transport in the proximal tubules.

### 緒 言

Bradykinin은 Rocha e Silva 등<sup>1)</sup>에 의하여 發見된 "biogenic" polypeptide 로서 Trypsin 또는 蛇毒에 의하여 血漿 globulin 으로부터 遊離됨이 알려졌으며 Boissonas 등<sup>2)</sup>에 의하여 그 nonapeptide 의 構造가 밝혀지고 合成되었다. 그 作用에 關하여서는 그뒤 研究된바 많고 (Peart<sup>3)</sup> 參照), 唾液腺 또는 汗腺 等の 器管에 있어서의 血液循環에 對하여 生理的인 調節役割을 하고<sup>4) 5)</sup> 또한 局所疼痛과도 有關함이 示唆되어 있다<sup>3)</sup>.

腎臟機能에 對한 作用은 알려진바 적으며 또 相反되는 報告가 있다. 卽 Barac<sup>6)</sup>는 개에 있어서 이 物質을

靜脈內로 投與하면 利尿의 抑制를 招來한다고 하였고 Rocha e Silva & Malnic<sup>7) 8)</sup>는 이와 같은 作用은 anti-diuretic hormone(ADH)의 遊離로 因한 것이라고 하였다. 그러나 Bisset 등<sup>9)</sup>은 흰쥐에서 抗利尿作用을 觀察치 못하였고, Mertz<sup>10)</sup>, Gill 등<sup>11)</sup>은 사람에 있어서 오히려 輕한 利尿作用을 觀察하였으며, Heidenreich 등<sup>12)</sup>은 개에 있어서 腎動脈內에다 投與하면 靜脈內 投與와는 反對로 一側에만 局限된 利尿作用을 觀察報告하였으며 이와 같은 作用은 ADH 와의 拮抗 또는 全身을 통한 2次的인 作用이 아니고 腎臟에 對한 直接作用이라고 하였다. 그러나 이와 같은 作用이 어떤 機轉에 依한 것인지, 卽 腎內의 血流力學的인 作用에 依한 것인지 또는

腎細尿管의 Na 再吸收力에 미치는 影響에 起因한 것 인지 알지 못하고 있다.

한편 Stop-flow 方法은 Malvin 等<sup>13)</sup>이 創始 發展시킨 方法으로서 腎細尿管內의 各部分의 生理的機能 및 그에 미치는 藥物의 作用點을 究明하는데 重要的 役割을 하고 있으며 腎臟의 研究에 있어 必須的인 方法의 하나로 認定을 받고 있다<sup>14) 15) 16)</sup>. 따라서 著者는 개에 있어서의 Bradykinin의 腎臟에 對한 作用을 確認하고 더 나아가 Stop-flow 方法을 應用하여 그와 같은 利尿作用이 腎臟의 어떤 點에 어떤 機轉으로 招來되는가를 알고져 本實驗을 施行하였다.

### 實驗 方法

實驗動物로는 10-15kg의 雌雄의 개 12頭를 使用하였다. 麻醉는 Nembutal 30mg/kg을 靜脈內로 投與하여 施行하였고 必要에 따라 追加하였다.

靜脈內投與實驗에 있어서는 雌性犬을 背位로 固定, Foley's catheter를 膀胱內로 挿入 集尿하였으며 Creatinine, PAH는 等張食鹽水에다 一定한 血中濃度를 維持할 수 있도록 添加하여 上肢靜脈內로 2-4ml/min의 速度로 一定하게 注入하였다. 每 Clearance period의 끝마다 5-10ml의 蒸溜水 및 若干의 空氣로서 膀胱內容을 完全히 비우도록 하였으며 每 Clearance period의 中間에 股動脈에 挿入하여둔 動脈카누레로부터 採血하였다.

腎動脈에 Bradykinin을 注入한 實驗에 있어서는 개를 麻醉, 固定後 正中線을 따라 開腹하여 兩側 輸尿管에 直徑 2mm의 포리에치렌管을 腎盂에까지 挿入固定하여 尿를 따로 採集하도록 하여 腹壁를 縫合하여 두고 개를 側臥位로 한다음 側腹切開로 一側 腎動脈에 接近 이를 分離하여 두고 血流를 막지 않은채 鈎形으로 구부린 24gauge 注射針을 挿入, 가는 포리에치렌管으로 注射管에 連結하여 Harvard infusion pump로써 0.3ml/min의 一定速度로 等張食鹽水 또는 그에 Bradykinin을 녹힌 藥液을 注入하였다.

Stop-flow 方法은 Malvin 等<sup>13)</sup>에 準하였다. 即 上記와 같이 一側 腎動脈에다 藥物을 投與하도록 準備한 개에다 Creatinine 0.1%, PAH 0.015%를 包含하는 10% Mannitol 溶液을 上肢의 靜脈內로 10ml/min의 速度로 注入하여 尿量이 每腎當 6-8ml/min에 이르렀을 때 stop-flow 實驗을 施行하였다.

2分間씩 2回의 對照集尿(free flow) 後에 實驗腎(Experimental kidney, 即 0.3ml/min의 saline을 注入하고 있으며, Bradykinin을 注入할 豫定의 腎)側의 카테터를 止血鉗子로 잠아서 尿의 流出을 遮斷하였다. 이 遮尿期間은 6分間으로 하고 遮尿를 始作한지 5分後 即 放遮

(遮尿의 끝을 말함)의 1分前에 放遮後에 새로 濾過되어 나올 絲絨體濾液을 標識하기 爲하여 10% Inulin 溶液 10ml를 靜脈內로 注射하였다. 遮尿의 6分後에 放遮와 同時에 奔出하는 尿를 미리 무게를 달아둔 小試驗管에 0.5-1.0ml씩 約 30個의 分割으로 나눠 받고, 이어 다시 2分間씩 2回의 對照集尿를 하였다. 다음에 腎動脈에 注入하는 等張食鹽水를 Bradykinin溶液으로 交換한 다음 50-10分後에 前述과 같은 stop-flow 實驗을 反覆하여 比較觀察하였다. 每對照集尿期(free flow period)의 中間 및 遮尿의 中間에 股動脈內에 挿入하여둔 動脈카누레를 通하여 採血하여 그 血液은 1-2滴의 Heparin 加速沈管에 옮겨 即時 遠沈血漿을 分離하여 化學分析을 하였다.

以上の 各血漿試料, 各分割尿 및 各對照尿(free-flow urines)에서 Creatinine, PAH, Inulin, Na, K, 그리고 pH를 測定하였다.

化學的인 分析은 Creatinine은 Phillips의 方法<sup>17)</sup>, PAH는 Smith 等의 方法<sup>18)</sup>, Inulin은 Schreiner의 方法<sup>19)</sup>에 依하고 Na와 K는 Flamephotometer로써, pH는 Beckman pH meter Model G로써 測定하였다.

Clearance 算出은  $C = \frac{UV}{P}$  (C=Clearance, U=尿中濃度, V=尿量 ml/min, P=血漿內濃度)의 公式에 依하였으며, 一部實驗에서 算出한  $CH_2O$ (free water clearance)는  $CH_2O = V - C_{osm}$  ( $C_{osm}$ =Osmotic clearance)으로 算出하였고 Osmotic clearance는 尿 및 血漿의 氷點降下度를 Cryoscopy로써 測定하여  $C_{osm} = \frac{\Delta^{\circ}U \times V}{\Delta^{\circ}P}$  ( $\Delta^{\circ}U$ =尿의 氷點降下度,  $\Delta^{\circ}P$ =血漿의 氷點降下度, V=1分間의 尿量)의 公式에 依해 算出하였다.

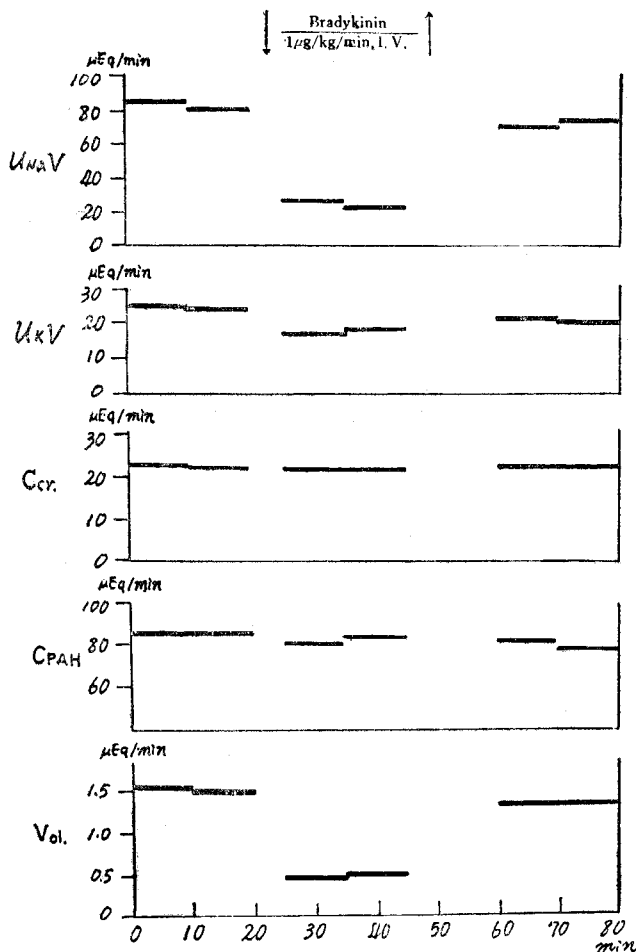
Bradykinin은 Sandoz 會社의 合成品을 使用하였으며 投藥直前에 等張食鹽水에 녹혀 使用하였다.

### 實驗 成績

#### 1. 靜脈內 Bradykinin의 效果

먼저 靜脈內로 投與한 Bradykinin의 效果를 보기 爲해 4例에 있어서 Clearance 實驗을 施行하였다. 第一圖는 其中 하나를 例示한 것이다.

이例는 12kg의 雌性犬에서 Clearance 物質을 加한 等張食鹽水를 2ml/min의 速度로 注入하여 尿量이 一定된後 2個의 10分間의 對照 Clearance period 後에 靜脈內로 1μg/kg/min의 Bradykinin을 投與하였는데 尿量은 即時 1.5ml/min에서 0.5ml/min로 甚히 減少하고 同時에 尿中에 排泄되는 Na의 量은 82μEq/min에서 23μEq/min으로, K의 量은 25μEq/min에서 18μEq/min



(Fig. 1) Effects of Bradykinin ( $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) given intravenously on the renal function in the dog. Isotonic saline was infused with a speed of  $2\text{ml}/\text{min}$  through the experiment.  $U_{\text{Na}V}$  and  $U_{\text{k}V}$  are the the amounts of Sodium and Potassium excreted in the urine, and  $C_{\text{cr}}$  and  $C_{\text{PAH}}$  are the clearances of creatinine (=Glomerular filtration rate) and of Para-Amino-Hippuric acid(=Renal plasma flow).

로 減少함을 볼 수 있었으며 이때에 腎血流( $C_{\text{PAH}}$ ) 및 絲毬體濾過率( $C_{\text{cr}}$ )은 큰 變動이 없다. 이어서 Bradykinin의 投與를 中斷하면 即時 低下됐던 排泄機能이 回復하여 15分後에는 Bradykinin 投與前值로 完全히 되돌아감을 볼 수 있었다.

나머지 3例에 있어서도 同一한 結果를 觀察할 수 있었다.

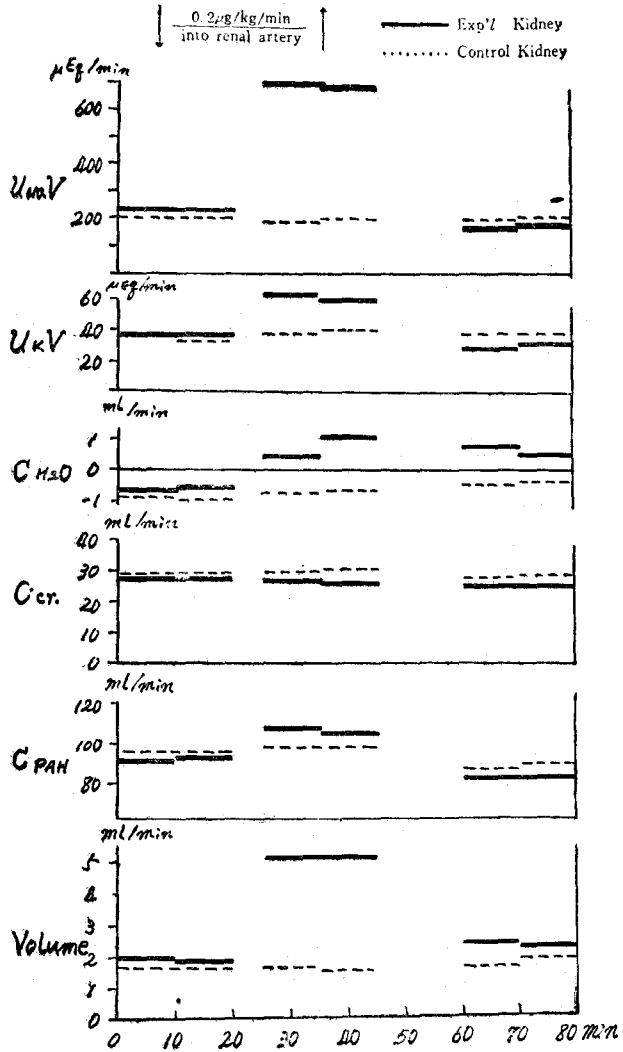
이와 같은 結果는 靜脈內로 投與한 Bradykinin의 腎機能에 미치는 作用이 血流力學的인 것 即 全身血壓이나 腎血流의 變動에 依한 것이 아님을 나타내고 있으며 또 그 作用이 迅速함과 回復이 빠른 것은 Bradykinin이 Polypeptide로서 血流內에서 迅速히 破壞됨<sup>20)</sup>에 基因하

지 않는가 生覺된다. 以上結果는 Barac<sup>6)</sup>, Rocha e Silva 등<sup>7)</sup>의 結果와 一致함을 알 수 있다.

## II. 腎動脈內 Bradykinin의 效果

그러나 抗利尿作用이 血流力學的인 作用과는 無關하다고 하지만 그것이 腎內의 作用인지 또는 Vasopressin을 통한 二次的인 作用인지 알 수 없다. 이와 같은 腎內의 作用如何를 알기 爲해 4마리의 개에 있어서 腎動脈內에다 直接 投與하여 보았다.

第2圖는 腎動脈內에다  $0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 의 Bradykinin을 投與한 實驗例의 하나이다. 이때는 靜脈內로 投與한 때와는 反對로 甚한 利尿作用을 나타냈다. 即 投與側에



(Fig. 2) Effects of Bradykinin infusion into a renal artery on the renal function in the dog. 0.2 μg/kg/min Bradykinin was infused into the left kidney, while the right kidney served as control. C<sub>H<sub>2</sub>O</sub> (Free water clearance) = V - Cosm.

있어서 尿量은 約 2ml/min에서 5ml/min로, Na는 220 μEq/min에서 約 650 μEq/min로 顯著히 增加하고, K도 約 40 μEq/min에서 60 μEq/min로 增加함을 볼 수 있으며 이와 同時에 C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>도 負値에서 正值로 增加하였으며, 이때 GFR(C<sub>Cr</sub>)는 不變이나 腎血流(C<sub>PAH</sub>)는 約 90ml/min에서 110ml/min으로 若干의 增加를 보여 주었다. 이와 같은 利尿作用은 注入을 中止함과 同時에 元狀으로 回復되었으며 또 이 作用은 一側에만 局限되고 反對側腎에는 아무 作用을 미치지 못하였다.

이 實驗의 結果는 Bradykinin을 腎動脈에 注入하였을 때는 利尿作用을 나타내고 또 이 作用은 腎內的 作用

임을 알 수가 있으며 Heidenreich 등<sup>12)</sup>의 觀察과 一致함을 볼 수 있다.

## II. Stop-flow pattern에 미치는 Bradykinin의 影響

이와 같은 Bradykinin의 利尿作用이 腎內的 作用이라면 그 作用點은 어디인가? 果然 Bradykinin이 細尿管에 있어서의 Na再吸收를 直接 抑制하는 것인지, 그렇지 않으면 腎血流(RBF)의 增加로 因한 것인지, 또는 腎內的 血流의 再分配에 依한 腎髓質의 濃度勾配의 "Wash out"에 依한 것인지? 이와 같은 Clearance 實驗으로는 決定的인 解答을 얻기 어려우므로 4마리의 개

를 사용하여 Stop-flow 方法으로써 作用部位를 定하고저 하였다.

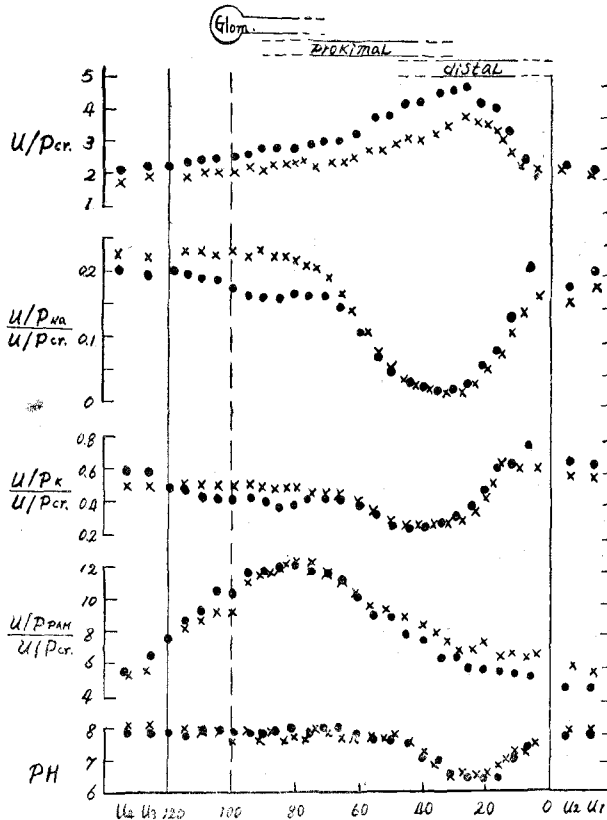
먼저 Stop-flow 實驗에서 充分한 尿量을 維持하기 爲하여 Mannitol 利尿를 일으켰는데 10% Mannitol 溶液 注入時에도 Bradykinin 이 利尿效果를 나타낼 수 있는가 보았다.

第1表에서와 같이 Bradykinin 注入腎(左腎)은 投與 前後를 比較하면 尿量이 平均 7.6ml/min에서 8.7ml/min로 增加하고 尿中 Na의 排量은 平均 415 $\mu$ Eq/min에서 485 $\mu$ Eq/min로 增加하고 K의 排量은 23 $\mu$ Eq/min에서 28 $\mu$ Eq/min로 增加하고 Cosm은 4.6ml/min에서 6.7ml/min로  $CH_{2}O$ 는 1.4ml/min에서 2.0ml/min로 增加하였고  $C_{PAH}$ 는 91ml/min에서 90ml/min로  $C_{cr}$ 는 16.0ml/min에서 16.2ml/min로 큰 變動이 없었다. 卽 Bradykinin의 効果는 等張食鹽水注入時에 比하여 顯著치는 않지만 Mannitol 利尿時에서 利尿의인 作用을 나

타낼 수 있음을 알 수 있다.

第3圖는 代表的인 Stop-flow 實驗例를 表示한 것이다 橫軸은 分割尿中에 出現하는 Inulin의 最高濃度の  $\frac{1}{2}$ 에 이를때까지의 蓄積尿量(accumulated urine volume)을 100으로 하여 各分割尿까지의 蓄積尿量을 百分率로 表示한 것이며 右側이 遠位細尿管에 該當하고 左側이 近位細尿管에 該當한다.  $U_1U_2$  그리고  $U_3U_4$ 는 各各 Stop-flow 前과 後의 對照尿이다.

Creatinine은 各의 細尿管에서는 再吸收나 分泌이 되지 않기 때문에<sup>21)</sup> 各分割中의 Creatinine의 濃度和 血漿內의 濃度の 比(U/Pcr)는 水分의 移動을 表示하게 된다. 卽 이 比가 크면 水分이 많이 再吸收됐음을 알 수 있다. 따라서 水分의 移動에 따르는 成分의 濃縮은 是正하기 爲하여 Na, K, PAH等 各 U/P比率를 U/P creatinine으로 나누어 주었다. 이때 그 値가 1 이상이면 細尿管에서 그 物質의 "net secretion"을 表示하고, 1



(Fig. 3) Stop-flow patterns before (ooo) and during (xxx) infusion of Bradykinin (0.2  $\mu$ g/kg/min) into the left renal artery of a dog.  $U_1, U_2$  and  $U_3, U_4$  are free-flow urine samples collected before and after the stop-flow. Accumulated volumes of the stop-flow urine samples was calculated as percentage of the accumulated volume until the urine fraction in which half the maximum Inulin concentration was detected.

(Table 1) Effects of Bradykinin given into the renal artery on the renal function during Mannitol diuresis in the dog.

Time min	Vol. ml / min	C <sub>PAH</sub> ml / min	Ccr. μEq / min	U <sub>Na</sub> V μEq / min	U <sub>K</sub> V ml / min	Cosm ml / min	C <sub>H<sub>2</sub>O</sub>
0.9% Saline, 0.3ml/min, into the left renal artery							
0~2	L. 7.3	94	16.0	370	21	4.9	1.4
	R. 7.3	78	16.9	480	26	6.4	0.9
22~4	L. 7.8	88	15.9	460	25	4.3	1.4
	R. 7.3	79	15.3	460	26	5.9	1.4
10~30 0.2μg/kg/min Bradykinin into the left renal artery							
20~22	L. 8.8	95	17.3	520	27	6.8	2.0
	R. 7.5	76	15.8	410	24	6.4	1.1
22~24	L. 8.5	84	15.0	450	28	6.6	1.9
	R. 7.5	77	15.8	390	24	6.1	1.4

Osmotic diuresis was induced by infusing 10% Mannitol solution intravenously with a speed of 10ml/min. Urine samples from both kidney were collected separately. Bradykinin was infused into the left renal artery, and the right kidney served as control.

以下는 細尿管에서의 "net reabsorption"을 뜻하게 된다.

對照實驗에 있어서 U/Pcreatinine 은 近位部에서 若干 增加하기 시작하여 遠位部에서 最高 5까지 到達하여 絲絨體濾液이 顯著히 濃縮됨을 볼 수 있으며, Na와 Creatinine의 U/P比率의 比는 0.2에서 시작하여 近位部에서 若干 減少하기 시작하여 急激히 下降하여 거의 0에 가까우게 된後 다시 上昇함을 볼 수 있다. 이 最低部가 Henle's 馬蹄의 上行脚에 該當한다고 볼 수 있다. K는 遠位部에서 若干 減少한 後에 다시 增加하는 데이는 Na와의 ion交換에 依한 것으로 생각되나, 1以下로서 "net secretion"을 볼 수 없다. PAH는 近位部에서, 酸은 遠位部에서 主로 排泄됨을 볼 수 있다.

다음에 이와 같은 對照實驗後에 腎動脈에 Bradykinin을 注入하면서 같은 Stop-flow 實驗을 實行한 結果, U/Pcr의 比는 全般的으로 減少됨을 볼 수 있으며 即 Nephron 全域에 걸쳐 水分의 再吸收가 抑制됨을 볼 수 있으며, Na는 近位部에서 그 比가 上昇 即 再吸收의 抑制가 일어남을 볼 수 있으며, 遠位部에서는 對照實驗과 같이 그 最低部가 一致함을 볼 수 있다. 即 Na는 近位部에서 再吸收가 抑制됨을 볼 수 있다. K, PAH, H의

Pattern은 對照實驗에 比해 別로 큰 差異를 볼 수 없으며 이들의 輸送에는 Bradykinin이 別로 큰 影響을 미치지 못함을 볼 수 있다.

### 考 按

本研究의 結果는 于先 Clearance 實驗에 있어 가에 있어서 靜脈內投與時에는 甚한 抗利尿를 招來함에 反하여 腎動脈에다 少量을 直接 注入하면 一側에만 局限된 利尿가 오며, 尿中에 排泄되는 Na, K의 量이 增加함과 同時에 C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>도 增加함을 볼 수 있었다. 이때에 絲絨體濾過率(GFR)의 變動이 없으므로 그와 같은 利尿作用은 腎內의 機轉에 依함을 알 수 있으며, Heidenreich等<sup>22)</sup>의 觀察을 確認할 수 있었다.

이와 같은 投與經路에 따른 作用의 差異는, 靜脈內에 大量을 投與時에 ADH의 遊離를 招來하여<sup>9)</sup> 그 ADH의 作用으로 말미암아 Bradykinin의 直接的인 利尿效果가 隱蔽되어 나타나지 아니하고 抗利尿의 作用으로 發現되나, 少量을 直接 腎動脈에 投與하면 一側에만 局限하여 Bradykinin이 作用을 나타낸다고 생각할 수 있다.

本實驗結果는 더 나아가 Mannitol로 利尿를 일으켰을 때에도 Bradykinin을 腎動脈內로 注入하면 尿中에 排泄되는 Na의 量의 增加와 free water clearance가 增加하여 滲透壓利尿時에도 亦是 그 作用이 出現함을 보여주고 있다.

그러면 이와 같은 利尿效果 特히 Na排泄의 增加와 利尿作用은 어떤 機轉에 依하여 招來되는 것일까? 그 可能性을 現今의 腎臟生理學의 知識에 基礎를 두고 생각하여 보면 i) 近位細尿管에 있어서의 Na輸送이 抑制되고 Henle's 馬蹄 및 遠位部에는 아무 作用이 없는 即 "Counter current multiplier system"에는 變動이 없는 境遇, ii) 近位部에는 作用이 없고 Henle's 馬蹄의 上行脚에 있어서 水分을 同伴치 않고 Na만 再吸收되는데 이 pump의 抑制 即 濃縮能力의 減少로서 T<sub>C<sub>H<sub>2</sub>O</sub></sub>(Reabsorption of solute-free water, T<sub>C<sub>H<sub>2</sub>O</sub></sub>=V-Cosm)의 減少 및 Na排泄量의 增加를 招來하는 境遇, iii) Na輸送 機轉에는 影響을 미치지 않고 腎髓質 및 乳頭部를 通하는 血流가 增加하는 境遇를 생각할 수 있다. (이 血流는 全腎臟血流의 各 8-10%와 1-2%를 차지하고 있으나<sup>22)</sup>, 그것도 "Counter-current exchanger system"으로서 腎臟의 濃縮稀釋能에 重要な 役割을 하고 있음이 알려져 있으며 이 血流의 增加는 間質組織內에 形成된 濃度勾配를 消散시키는 結果가 됨으로써 濃縮能의 低下를 招來하게 된다<sup>23) 24) 25)</sup>).

Bradykinin의 作用點이 上記와 같은 諸可能性中에 어느것에 있는 것인지는 Clearance 實驗으로서는 明確한

解答을 期待할 수 없으므로 Bradykinin을 腎動脈에 直接 注入中에 Stop-flow 實驗을 하여 그것을 決定코자 試圖한 것이다.

Stop-flow 方法은 勿論 i) 個個의 nephron의 길이의 差異에 따른 誤差<sup>6)</sup>, ii) 遮尿中에도 絲絨體에서의 濾過의 持續<sup>26)</sup>, iii) 放遮後에 近位部에 있던 濾液은 流出時에 遠位部의 作用을 안 받을 수 없으므로 差異가 鈍化된다는 點<sup>6)</sup>, iv) 또 Mannitol로서 甚한 滲透壓利尿를 일으켜야 되며 또 이때 多少 腎臟機能이 變動을 받지 않을 수 없다는 點<sup>27)</sup> 等の 欠點을 列擧할 수 있다. 그러나 여러 著者에 依해 屢次立證된 바와 같이 微細穿刺成績과 잘 一致된다는 點<sup>28), 29)</sup> 그리고 무엇보다도 그 方法의 容易性 때문에 腎臟生理學에 있어서 不可欠의 方法으로 確立되어 있다.

Stop-flow 實驗의 結果는 Bradykinin이 腎內에서 酸分泌 및 PAH分泌에는 何等 影響이 없으나 近位部에만 局限된 Na의 再吸收의 抑制 그리고 U/Pcreatinine으로 알 수 있는 水分移動의 全般的인 減少를 알 수 있었다. 特히 Na minimum은 對照實驗과 同一함을 보여 주었다. 따라서 近位細尿管에서 Na 再吸收가 抑制되어 Henle's 馬蹄 및 遠位部에 많은 Na가 供給되는바 이 部分의 Na 再吸收能力은 不變이기 때문에 尿中에 出現하는 Na의 量과 水分이 增加하나 遠位部의 濾液中の Na의 濃度は 變化가 없다고 생각할 수 있다.

以上の 結果는 前記 3 可能性中에서 ii)의 可能性을 除外할 수 있을 것이고 iii)의 可能性은 直接 髓質血流量을 測定치 않았기 否定할 수는 없으나 腎臟에 미치는 Bradykinin의 作用이 迅速하다는 點, 그리고 또 滲透壓利尿時에도 作用이 나타나는 點으로 미루어 妥當치 않다고 생각되며 i)의 可能性이 가장 妥當한 것으로 思料된다.

또 한가지 여기에 있어 Bradykinin이  $\text{CH}_2\text{O}$ 를 增加시킨다는 點만을 考慮한다면 그것이 或時 ADH의 作用과 作用點에 있어서 拮抗해서 即 遠位細尿管 및 集合管의  $\text{H}_2\text{O}$ 에 對한 透過性이 減少하는 境遇를 생각할 수 있겠으나 血中 ADH의 量이 높지 않은 實驗例에 있어서도 (Clearance 實驗例 fig. 1 & 2)  $\text{CH}_2\text{O}$ 의 顯著한 增加를 가져올 수 있다는 例로 봐서 否定해도 좋으리라 고 짐작된다.

以上과 같이 Bradykinin을 直接 腎動脈에 注入하면 利尿의 作用한다는 事實은 이 peptide가 生體內에서 遊離되어 生理的인 調節에 있어 一役을 차지하고 있다는 事實에 비추어 불매 腎臟의 排泄機能에 있어서도 Bradykinin이 어떤 "homeostatic control"에 關與하고 있지 않느냐가 생각된다.

## 總 括

개에 있어서 Biogenic polypeptide인 Bradykinin의 腎臟의 排泄機能에 미치는 作用을 檢討한 結果

1. 靜脈內 Bradykinin은 甚한 抗利尿를 일으키나,
2. 腎動脈內로 投與하면 利尿의 作用으로,
3. 10% Mannitol 10 ml/min로써 滲透壓利尿를 일으킨 境遇에 있어서도 利尿作用을 나타냈으며,
4. Stop-flow 實驗은 Bradykinin이 近位細尿管에 있어서의 Na의 再吸收를 抑制한다는 것을 보여 주었다.

以上 成績으로 미루어 Bradykinin을 腎動脈內로 投與하였을때 惹起되는 利尿効果는 Bradykinin이 近位細尿管에 있어서의 Na 輸送을 抑制한 結果임을 알 수 있었다.

## References

- 1) Rocha e silva, M., Beraldo, W. T. and Rosenfeld, G.: Bradykinin, a hypotensive and smooth muscle stimulating factor, released from plasma globulin by snake venom and by trypsin. *Am. J. Physiol.* **156** : 261, 1949.
- 2) Boissonas, R. A., Guttman, S., Jaquenoud, P. A., Konzett, H. and Stürmer, E.: Synthesis and biological activity of peptides related to bradykinin. *Experientia* **16** : 326, 1960.
- 3) Peart, W. S.: Drugs affecting the blood pressure and vasomotor tone. *Ann. Rev. Pharmacol.* **2** : 251, 1962.
- 4) Fox, R. H. and Hilton, S. M.: Bradykinin formation in human skin as a factor in heat vasodilation. *J. Physiol.* **157** : 589, 1961.
- 5) Hilton, S. M. and Lewis, G. P.: The relationship between glandular activity, bradykinin formation and functional vasodilatation in the submandibular salivary gland. *J. Physiol.* **134** : 471, 1956.
- 6) Barac, G.: Effet rénal de la bradykinin chez le chien. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **151** : 1771, 1957.
- 7) Rocha e silva, M. Jr. and Malnic, G.: Antidiuretic action of bradykinin. *Med. exp.* **7** : 329, 1962.
- 8) Rocha e silva, M. Jr. and Malnic, G.: Release of antidiuretic hormone by bradykinin. *J. Pharmacol. exp. Therap.* **146** : 24, 1964.
- 9) Bitset G. W. and Lewis, G. P.: A spectrum of pharmacological activity in some biologically active peptides. *Brit. J. Pharmacol.* **19** : 168, 1962.

- 10) Mertz, C. P. : Renotrop: Wirkungen von synthetischem Bradykinin. Arch. exp. Path. Pharmacol. **244** : 405, 1963.
- 11) Gill J. R. Jr., Melmon, K. L. Gillespie, L. Ji. and Bartter, F. C. : Bradykinin and renal function in normal man : Effects of adrenergic blockade. Am. J. Physiol. **209** : 844, 1965.
- 12) Heidenreich, O., Keller, P. and Kook, Y. : Die Wirkungen von Bradykinin und Kallidin auf die Nierenfunktion des Hundes. Arch. exp. Path. Pharmacol. **247** : 243, 1964.
- 13) Malvin, P. B., Sullivan, L. P. and Wilde, W. S. : Localization of nephron transport by stop-flow analysis. Am. J. Physiol. **194** : 135, 1958.
- 14) Vander, A. J., Malvin, R. L., Wilde, W. S. and Sullivan, L. P. : Localization of the site of action of mercurial diuretics by stop-flow analysis. Am. J. Physiol. **195** : 3, 1958.
- 15) Vander, A. J., Malvin, R. L., Wilde, W. S. and Sullivan, L. P. : Localization of the site of action of chlorothiazide by stop-flow analysis. J. Pharmacol. exp. Therap. **125** : 19, 1959.
- 16) Kessler, R. H., Hierholzer, K., Gurd, R. G. and Pitts, R. F. : Localization of action of chlorothiazide in the nephron of the dog. Am. J. Physiol. **196** : 1946, 1959.
- 17) Phillips, R. A. : In Peters & Van Slyke : Quantitative clinical chemistry, Vol. 2 Methods. Williams & Wilkins, 1943.
- 18) Smith, H. W., Finkelstein, N., Aliminos, L., Crawford, B. and Graber, M. : The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dogs and man. J. clin. Invest. **24** : 288, 1945.
- 19) Schreiner, G. : Determination of inulin by means of resorcinol. Proc. Soc. exp. Biol. & Med. **74** : 117, 1950.
- 20) Saameli, K. and Esles, T. K. A. B. : Bradykinin and cardiovascular system : Estimation of half-life. Am. J. Physiol. **2** : 3 : 261, 1962.
- 21) Richards, A. N., Westfall, B. B. and Bott, P. A. : Inulin and creatinine clearances in dogs, with notes on some late effects of uranium poisoning. J. biol. Chem. **116** : 749, 1936.
- 22) Kramer, K., Thureau, K. und Deetjen, P. : Hämodynamik des Nierenmarks. Arch. ges. Physiol. **270** : 251 & 270, 1950.
- 23) Thureau, K. : Renal hemodynamics. Am. J. Med. **36** : 698, 1964.
- 24) Selkurt, E. E., Womack, I. und Daily, W. N. : Der Mechanismus der Natriumausscheidung und Diurese bei Steigerung der arteriellen Perfusionsdruckes. Arch. ges. Physiol. **283** : R 72, 1965.
- 25) Earley, L. E. and Friedler, R. M. : Changes in renal blood flow and possibly the intrarenal distribution of blood during the natriuresis accompanying saline loading in the dog. J. clin. Invest. **44** : 929, 1965.
- 26) Omachi, A. and Macey, R. I. : Intracellular fluid movement in dog Kidney during stop-flow. Proc. Soc. exp. Biol. & Med. **386**, 101, 1959.
- 27) Malvin; R. L. and Wilde, W. S. : Wash-out of renal countercurrent Na gradient by osmotic diuresis. Am. J. Physiol. **197** : 177, 1959.
- 28) Gottschalk, C. W. and Mylle, M. : Micropuncture study of the mammalian urinary concentration mechanism. Am. J. Physiol. **196** : 927, 1959.
- 29) Ullrich, J. H. und Jarausch, K. H. : Über die Verteilung von Elektrolyten, Harnstoff, Aminosäuren und exogenem Kreatinin in Rinde und Mark der Hundeniere bei verschiedenen Diuresezuständen. Arch. ges. Physiol. **262** : 537, 1956.