

개의 腎臟機能에 對한 Serotonin 의 作用

全南大學校 醫科大學 藥理學教室

(指導 曹圭瓚 教授 · 鞠永棕 副教授)

徐 炳 喆

= Abstract =

Action of serotonin on the renal function in the dog.

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.)

The action of serotonin (5-Hydroxytryptamine) on the excretory function of the kidney was investigated in the dog, utilizing the clearance method and the stop-flow technique.

It was shown that serotonin, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, i. v., exerts a marked antidiuretic effects and elicits a marked hemodynamic changes in the kidney: a highly significant decrease of the glomerular filtration rate and a tendency of decrement in the renal plasma flow. Little change in the systemic blood pressure was noted, and the participation of the anti-diuretic hormone in the antidiuretic action was ruled out by adding vasopressin to the infusion fluid. The stop-flow analysis showed that there is no evidence of altered activity in the tubules by serotonin.

It was thus concluded that serotonin elicits antidiuresis in the dog by decreasing glomerular filtration rate, which results from the constriction of Vas afferens in the glomeruli.

緒 言

Serotonin(5-Hydroxytryptamine)의 腎臟에 對한 作用은 Erspamer 가 흰쥐에서 抗利尿作用을 갖고 있음을 觀察하고 生理的인 役割을 한다고 主張하였으나¹⁾ 그뒤 많은 研究의 結果 動物에 따라 크게 差異가 있음이 알려졌다. 개에 있어서는 흰쥐만큼 銳敏하지 않으나 大體로 抗利尿的이라고 報告되고 있으나 或者는 一時的인 尿量の 減少後에 尿量이 多少 增加한다고 하였고²⁾³⁾, 또 그 抗利尿의 作用機轉에 關해서도 全身血壓의 下降에 起因한다는 主張⁴⁾, 細尿管의 機能의 變動⁵⁾, 或은 腎內의 血流分布의 變動⁶⁾ 등으로 意見이 다르다.

著者는 이와 같은 見解의 差異에 비추어 개에 있어서의 Serotonin 의 腎臟作用과 그 作用機轉을 Clearance 實驗 및 Stop-flow technique 로서 精密히 檢討해 보기로

하였다.

實 驗 方 法

實驗에는 9—11kg 의 雜種雌性犬을 使用하였다. 개는 實驗前夜부터 絶食시켰으며 麻醉는 Nembutal 30mg/kg i. v. 로 하였고 必要에 따라 追加하였다.

Clearance 實驗에는 먼저 氣管內 튜브插入으로 呼吸을 容易케 하고 膀胱에는 Foley 氏 카테터를 插入한 後, 上肢의 靜脈에 Sigmamotor pump 로서 藥液을 注入하였고 採血은 各 Clearance period 의 中央期에 股動脈에 넣어 둔 카누레를 通하여 하였다.

Stop-flow 方法은 Malvin 等의 方法⁷⁾에 準하여 施行하였다(徐⁸⁾ 參照).

血壓은 股動脈에서 水銀 Manometer 를 通하여 煤煙紙에 記錄하였다.

化學的 方法은 Creatinine 은 Phillips 의 方法⁹⁾에 依하
고 PAH 는 Smith 等¹⁰⁾, Inulin 은 Schreiner 의 方法¹¹⁾
에 依하여 測定하였고, Na, K 는 Flamephotometer 로
서, pH 는 Beckman model G pH meter 로서 室溫에서
測定하였다.

Serotonin 은 E. Merck 會社의 Serotonin-creatinine
sulfate 를 使用하였으며 用量은 Serotonin 量으로 換算
하였다.

實 驗 成 績

50 μ g/kg 의 Serotonin 을 靜脈內로 投與하면 約 10 分
間에 걸친 一過性인 抗利尿가 오나 이때 甚한 血壓의
下降을 볼 수 있었다. 따라서 全身血壓에 거의 影響을
미치지 않는 量인 10 μ g/kg/min 를 擇하였다.

第 1 表에 있어서는 10 μ g/kg/min 의 Serotonin infusion
이 개의 腎臟機能에 미치는 影響을 觀察한 代表的인 例

(Table 1) Effect of Serotonin on renal function during osmotic diuresis in the dog.

Time	Volume (ml / min)	C _{PAH}	C _{cr}	FF	Na _{filt}	Na _{excr}	K _{filt}	K _{excr}	C _{osm}	C _{H₂O}
		(ml / min)			(mEq / min)				(ml / min)	
Exp. 3, female dog, 10.2kg, fasted overnight.										
9 : 45										
		Infusion of 0.9% saline into the cephalic vein with 2ml/min.								
9 : 50										
		1U Vasopressin, i. m. +400mU/hr i. v.								
11 : 15										
		Prime injection of PAH 65mg, Creatinine 550mg, i. v.								
"										
		Infusion of a solution containing 300mg PAH, 2.2g Creatinine, 9g NaCl and 50g Mannitol in a liter with a speed of 5ml/min.								
12 : 50~13 : 00	10.3	178	41.2	0.23	6.69	0.63	0.10	0.04	8.55	1.75
13 : 00~13 : 10	9.5	159	39.3	0.25	6.49	0.51	0.10	0.04	7.45	2.05
13 : 10		Infusion of Serotonin, 10 μ g/kg/min, begun.								
13 : 15~13 : 20	5.2	139	29.2	0.21	4.99	0.21	0.08	0.03	5.12	0.08
13 : 20~13 : 30	6.3	143	30.3	0.21	5.18	0.25	0.09	0.06	5.62	0.68
13 : 30~13 : 40	6.2	137	29.1	0.21	5.11	0.22	0.09	0.05	5.54	0.66
13 : 40		Infusion of Serotonin ended.								
13 : 45~13 : 50	10.8	163	37.4	0.23	6.42	0.56	0.10	0.06	9.15	1.65
13 : 50~14 : 00	11.1	146	26.8	0.25	6.46	0.66	0.09	0.05	9.40	1.70

C_{PAH} and C_{cr} are the clearances of PAH and creatinine, respectively. FF=filtration fraction, calculated by dividing C_{cr} with C_{PAH}. Na_{filt} and K_{filt} are amounts of sodium and potassium filtered through the glomeruli, and are calculated from the formula: P_x X C_{cr} X 0.95, where P_x is the plasma level the cation, C_{cr} the clearance of creatinine, 0.95 being Donnan factor. Na_{excr} and K_{excr} are excreted amounts of the electrolytes in the urine, calculated by multiplying the concentration in urine with the volume. C_{osm}(=Osmotic clearance) = $\frac{V \times \Delta U}{\Delta P}$, where

ΔU and ΔP are the freezing point depression in $^{\circ}C$, measured by kryoscopy. C_{H₂O} = V - C_{osm}, denoting the free water clearance.

이다. 여기에 있어서는 充分한 尿量을 維持하기 爲하여
5% Mannitol 을 添加했으며 또 Endogenous ADH 의 影
響을 除外하기 爲하여 外部에서 充分한 量의 Vasopressin
을 繼續 投與하였다.

2 개의 對照 Clearance 期後에 Serotonin 을 投與하면
尿量은 即時 約半으로 減少함을 볼 수 있으며 이때에
腎血流(C_{PAH})는 約 20ml/min 以上の 減少를 가져오고
絲絨體濾過率(GFR=C_{cr})도 10ml/min 以上の 減少를
招來하였다. Filtration fraction 은 若干 減少하는 것을
볼 수 있었다. 尿中에 排泄되는 Na 量도 平均 0.57mEq/

min에서 0.23mEq/min 로 減少하였으나 이때 絲絨體濾
過率의 減少로 因하여 濾過된 Na 量이 減少하여 平均
6.59에서 5.09로 1.5mEq/min 가 減少하였다. 또한 細
尿管에서 再吸收되는 Na 量도 減少하나 GFR의 減少에
比해 顯著하지 않기 때문에 再吸收率은 91.3%에서 95.
5%로 4.2%나 增加함을 볼 수 있었다. K 의 排泄은
Serotonin 에 依해 若干 增加의 傾向을 보이나 著變은
없으며 C_{osm} 은 GFR의 減少에 比例하여 減少하였고
C_{H₂O} 도 甚한 減少를 招來하였다.

(Table 2) Effect of Serotonin on the renal hemodynamics in the dog.

C _{PAH} (ml/min)			C _{cr} (ml/min)			FF		
before	after	diff.	before	after	diff.	before	after	diff.
159	139	-20	40.0	24.7	-15.3	0.251	0.178	-0.073
169	140	-29	40.3	29.7	-10.6	0.238	0.212	-0.026
111	119	+8	40.6	36.7	-3.9	0.366	0.307	-0.059
161	139	-22	47.6	35.4	-12.2	0.296	0.254	-0.042
143	154	+11	43.9	38.0	-5.9	0.306	0.249	-0.060
Mean		-10.4			-9.58			-0.052
±S.E.		±8.3			±2.08			±0.008
P value		ns			<0.01			<0.01

C_{PAH} is the clearance of PAH (=effective renal plasma flow), C_{cr} is the clearance of Creatinine, which is the measure of glomerular filtration rate. FF= Filtration fraction. Mean values from two successive clearance periods before and after the beginning of Serotonin infusion, and their differences were given. Below are the means from five experiments with their standard errors and p values. ns=not significant.

第2表는 5例에 있어서의 Serotonin의 腎臟의 血流量學的인 狀態에 미치는 影響을 觀察한 것이다. 여기에 있어 投與前後의 値는 連續된 2個以上の Clearance 値의 平均値이다. 腎血流量은 5例中 3例에서 減少를 보이거나 2例에서는 若干의 增加를 보이고 平均 10.4ml/min의 減少를 보이거나 統計學的인 意義는 없다. 絲毬體濾過率은 全例에서 減少를 보이며 平均 9.6ml/min의 減少를 하였고 또 Filtration fraction도 亦是 全例에 있어서 減少를 보이고 統計的으로 有意義함을 볼 수 있다.

即 以上 實驗으로서 Serotonin이 全身血壓에 無影響인 量으로도 腎臟血流量을 若干 減少시키고 GFR를 低下시킴을 알 수 있다.

Serotonin에 依한 抗利尿는 이와같은 GFR의 減少만으로 全的으로 說明할 수 있을 것인지, 또는 GFR의 減少外에도 細尿管機能에도 어떤 變化를 招來하는지의 與否를 알 수 없었다. 따라서 2頭의 개에 있어서 Stop-flow 實驗을 行하여 細尿管에도 어떤 作用을 미치는가 究明하여 보았다.

Serotonin을 infuse 하면서 얻은 Stop-flow Pattern과 對照로서 Saline 注入時의 pattern과 比較하여 보았는데 兩者間에 何等의 差異를 發見할 수 없었다. 따라서 Serotonin은 腎細尿管에 있어서의 Na의 再吸收 및 K의 再吸收와 排泄 그리고 酸과 PAH의 排泄에 影響을 미치지 못함을 알 수 있었다.

考 按

以上の 實驗結果는 Serotonin이 개에 있어서 抗利尿作用을 갖고 있다는 것과 腎血流量의 若干의 減少와 絲毬

體濾過率의 顯著한 減少를 招來한다는 것을 보여 주고 있다. 여기에 있어서 그 作用은 全身血壓에 큰 變動을 招來하지 않았으므로 全身血壓의 下降에 起因하지 않음을 알 수 있으며 他報告와 一致한다²⁾³⁾. 따라서 Serotonin은 腎臟內에 作用하며 血管의 收縮을 일으킨다는 것을 짐작할 수 있다.

一般的으로 絲毬體濾過率과 腎血流量은 Vas afferens와 Vas efferens의 Tone의 差에 依하여 크게 左右되는데, 大別하여 다음 4가지의 境遇를 生覺할 수 있을 것이다. 即 i) Vas afferens의 擴張은 GFR의 增加와 腎血流量의 增大를 가져오고, ii) Vas efferens의 擴張은 GFR의 減少와 腎血流量의 增加를, iii) Vas afferens의 收縮은 GFR와 血流量의 減少를, iv) Vas efferens의 收縮은 GFR의 增加와 流血의 減少를 招來하게 된다.

本實驗에 있어서 Serotonin은 GFR의 甚한 減少와 腎血流量의 若干의 減少를 가져왔기 때문에, Serotonin은 主로 絲毬體의 Vas afferens에 作用하여 이를 收縮시킨다고 볼 수 있다.

다음에 Serotonin의 血流量學的인 作用과 抗利尿效果의 關係는 어떠한 것일까? GFR의 急激한 減少가 있을 때 細尿管의 再吸收機能이 그에 比例하여 減少하지 않을 境遇에는 "Glomerulo-tubular balance"가 깨어지고 또 濾過된 것이 細尿管內에 오래 머물러 있게 되어 甚한 再吸收가 일어나므로 排泄될 溶質과 尿量이 減少하게 될 것이다¹²⁾.

Serotonin에 依한 抗利尿의 機轉도 이와 같이 GFR의 甚한 減少로 因하여 尿中에 排泄되는 Na의 量과 尿量이 減少한 것이라고 生覺할 수 있다.

Serotonin의 抗利尿作用에 있어 이와 같은 血流力學的인 作用 以外에도 或時 細尿管에 對한 直接作用이 關與하고 있을 可能性이 있다. 卽 ADH의 遊離 또는 ADH樣作用, 그리고 Aldosterone의 遊離 또는 그와 類似한 作用을 갖고 있을런지도 모르는 일이다. 그러나 本實驗에서 注入液에다 充分한 量의 Vasopressin을 加함으로서 前者의 可能性은 除外할 수 있고, 또한 Stop-flow實驗의 結果는 後者の 可能性도 稀薄함을 가르켜 주고 있다. 따라서 Serotonin은 腎細尿管機能에는 거의 影響을 미치지 못하고 다만 血流力學的인 作用으로서 抗利尿效果를 나타낸다는 것을 알 수 있다.

總 括

개에 있어서의 Serotonin의 腎臟에 미치는 作用을 檢討한 結果 Serotonin은 抗利尿의 作用하며, 이 作用은 主로 Vas afferens의 縮少에 依한 絲球體濾過率의 減少에 依한 것이며 細尿管의 機能에 對해서는 作用을 미치지 못함을 알았다.

References

- 1) Erspamer, V. : Pharmacology of Indolealkyamines. *Pharmacol. Rev.*, **6** : 425, 1954.
- 2) Spinazzola, A. J. and Sherod, T. R. : The effects of serotonin(5-Hydroxytryptamine) on renal hemodynamics. *J. Pharmacol.*, **119** : 114, 1959.
- 3) Blackmore, W. P. : Effect of serotonin on renal hemodynamics and sodium excretion in the dog. *Am. J. Physiol.*, **193** : 639, 1958.
- 4) Pickford, M. : in "5-Hydroxytryptamine", edited

by G. P. Lewis (Pergamon Press, London, 1957), 109.

- 5) Little, J. M., Angell, E. A., Huffman, W. : and Brooks, W. : The effect of 5-Hydroxytryptamine (Serotonin) on renal hemodynamics, water and electrolyte excretion. *J. Pharmacol.*, **131** : 44, 1961.
- 6) Emanuel, D. A., Scott, J., Collins, R. and Haddy, F. J. : Local effect of serotonin on renal vascular resistance and urine flow rate. *Amer. J. Physiol.*, **196** : 1122, 1959.
- 7) Malvin, R. B., Sullivan, L. P. and Wilde, W. S. : Localization of nephron transport by Stop-flow analysis. *Am. J. Physiol.*, **194** : 135, 1958.
- 8) Suh, B. C. : in press.
- 9) Phillips, R. A. : in "Quantitative clinical chemistry" by Peters, J. P. and Van Slyke, D. D., Vol. 2, Methods, (Williams & Wilkins, Baltimore, 1943).
- 10) Smith, H. W., Finkelstein, N., Aliminoso, 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.
- 11) Schreiner, G. : Determination of inulin by means of resorcinol. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **74** : 117, 1950.
- 12) Pitts, R. E. : "Physiology of the kidney and body fluids" (Year book med. publ. inc., Chicago, 1963), 202.