

大戟煎湯液이 Gentamicin sulfate로 誘發된 白鼠의 急性 腎不全에 미치는 影響

李聖賢, 安世永, 曹東鉉, 杜鎬京

ABSTRACT

Effects of Euphorbia Pekinensis RUPR. on Rats with
Acute Renal Failure induced by Gentamicin Sulfate.

Sung Hyun Lee, Se Yung An, Dong Hyun Cho, Ho Kyung, Doo O.M.D.
(Dept. of Internal Medicine College of Oriental Medicine,
Kyung Hee University.)

This article is to investigate the effects of Euphorbia Pekinensis RUPR. on rats with acute renal failure induced by gentamicin sulfate.

So this experimental research was focused on measuring ①the levels of creatinine, blood urea nitrogen, glutamic oxaloacetic transaminase, glutamic pyruvic transaminase, total protein, sodium, potassium, chloride in the serum and ②the levels of protein, blood, sodium, potassium, chloride, pH, specific gravity and volume in the urine and ③intake water.

The results were summarized as follows.

1. While the levels of creatinine and glutamic oxaloacetic transaminase, glutamic pyruvic transaminase in the serum were significantly increased, the level of BUN in the serum were partially increased and the levels of sodium and potassium in the serum were partially decreased on the *Euphorbia Pekinensis* RUPR. group.
2. While the urine volume was significantly increased, the levels of protein, blood, sodium and chloride in the urine were partially increased and the specific gravity, pH in the urine were partially decreased.

According to the above results, it is shown that *Euphorbia Pekinensis* RUPR. without refining had a diuretic effect on rats with acute renal failure induced by gentamicin sulfate, but aggravated the glomerular filtration rate and tubular reabsorption. So, it is supposed that *Euphorbia Pekinensis* RUPR. without refining needs to be used carefully on renal disease and furthermore research about the kinds of extracts form is necessary.

1. 緒 論

大戟은 神農本草經²²⁾에 “味苦寒 主蟲毒 十二水腫滿 急痛積聚 中風 皮膚疼痛 吐逆”이라고 收錄된 以來 新修本草²³⁾, 本草綱目²⁹⁾ 등을 爲始 하여 歷代의 本草書籍^{10,12,21,23,25,30,34,35)}에 峻下逐水하는 代表的인 藥物의 하나로 記錄하고 있다.

大戟은 大戟科(*Euphorbiaceae*)에 屬하는 多年生 草本인 大戟(*Euphorbia Pekinensis* RUPR)의 뿌리를 藥用하는 것으로 國內에서는 栽培하고 中國에서는 南部地方에 自生 또는 栽培하고 있다. 大戟의 種類로는 喝爾大戟 *E. Soongarica* Boiss, 京大戟 *E. Pekinensis* RUPR. Var. japonica MAK. 黑海大戟 *E. Pontica* Prokh 등이 있으나 藥用되는 佳品은 大戟(*Euphorbia Pekinensis* RUPR)뿐이다^{8,24,33)}. 이 藥物에 對한 動物實驗 研究 內容으로는 大戟의 70%

ethylalcohol 抽出液이 血壓上昇作用과 腎臟容積 縮小作用을 나타내며^{11,24)}, 動物이나 成人에 煎劑를 投與하여도 利尿作用은 確實치않고^{11,24)}, 다만 末梢血管 擴張作用과 adrenaline의 昇壓作用을 抑制한다^{11,24,33)}고 報告한 바 있으나 그 毒性이 腎臟疾患에 미치는 影響에 대해서는 報告된 바 없다. 다만 鄭¹³⁾, 韓¹⁴⁾ 등이 大戟과 效能이 類似한 商陸, 甘遂가 急性 腎不全에 미치는 影響에 對한 報告를 하였을 따름이다.

急性 腎不全(Acute Renal Failure)은 東洋醫學的으로는 關格, 小便不通, 尿不利, 浮腫, 虛損 등의 範疇에 屬하는것³⁾으로 藥物에 의해 그 症狀이 惡化 또는 改善되는바¹⁸⁾ 著者は 強力한 逐水之劑로 人體에 中毒作用을 招來한다^{2,20,32)}는 大戟이 急性 腎不全에 어떠한 影響을 미치는 가를 觀察함으로써 臨床에서의 活用性 有無를 決定 할 수 있다고 判斷하였다.

그러므로 白鼠에 aminoglycoside系 抗生劑中

腎毒性이 比較的 甚하다고 알려진 gentamicin sulfate를 注射하여 急性 腎不全을 誘發 시킨후 代表的인 逐水藥의 하나인 大戟을 投與하여 觀察한 바 몇가지 有意한 結果를 얻었기에 報告 하는 바이다.

II. 實 驗

1. 實驗動物 및 材料

1) 實驗動物

體重 180 ~ 220g의 Sprague-Dawley系 흰쥐를 雌雄 區別없이 使用하였으며, 固形飼料(삼양유지, 小型動物用)와 물을 충분히 供給하면서 2週間 實驗室 環境에 適應시킨 後 實驗에 使用하였다.

2) 材 料(藥物)

藥材는 市中の 乾材藥局에서 구입하여 精選한 後 使用하였다.

2. 方 法

1) 액기스 調製

大戟 600g을 5,000ml round flask에 넣고 3,000ml의 精製水를 加하여 冷却器를 附着하고 3時間 동안 加熱煎湯한 後 濾過한 濾液을 rotary evaporator로 減壓濃縮한 後 40℃ 減壓 乾燥器에서 完全乾燥시켜 大戟액기스 171.4g을 얻었다.

2) 腎不全 誘發 및 檢體投與

白鼠 10마리를 1群으로 하여 Control 群, Sample A 群 및 Sample B 群으로 나누고, 또

은 동물에 gentamicin sulfate(국제약품공업주식회사, 서울)를 動物體重 200g당 16mg씩 1日 1回 10日間 背部에 皮下注射하여 腎不全을 誘發시켰다. 檢體投與는 gentamicin sulfate 注射 시작 後 6日 부터 12日까지 7日間 1日 1回 經口投與하였으며, S-A群에서는 1日 1回 2ml의 saline(生理食鹽水)을 經口投與하였고, S-B群에서는 1日에 大戟액기스 45.71mg/2ml/200g을 經口投與하였다.

3) 採血 및 血清分離

Gentamicin sulfate를 注射하기 始作한 後 0日(注射 1日前), 6日, 12日째 實驗動物을 ether로 가볍게 麻醉시킨 다음 心臟穿刺로 採血하여 血液을 遠心分離하여 血清을 얻었다.

4) 血清中 各種 成分 測定

(1) 血清中 blood urea nitrogen(BUN)值 測定^{7,36,38,39)}

血清中 BUN值는 Urease-Indophenol法을 改良한 Urea-NB-Test-kit (Wako Pure Chemical Industries, Ltd, Japan)를 使用하여 測定하였다.

(2) 血清中 creatinine值 測定^{7,36)}

血清中 creatinine值는 Folin-Wu法에 따라 Creatinine-Test Kit (Wako pure Chemical Industries, Ltd, Japan)를 使用하여 測定하였다.

(3) 血清中 總蛋白(total protein)值 測定^{7,36)}

血清中 總蛋白值는 Biuret法에 依하여 A/GB kit(Wako Pure Chemical Industries, Ltd, Japan)를 使用하여 測定하였다.

(4) 血清中 transaminase 活性度 測定^{7,36)}

血清中 glutamic oxaloacetic transaminase(GOT) 및 glutamic pyruvic transaminase (GPT) 活性도는 Reitman-Frankel's法에 의하여 S. TA kit (Wako Pure Chemical Industries, Ltd, Japan)를 사용하여測定하였다.

(5) 血清中 sodium(Na^+) 및 potassium (K^+) 值測定^{7,36)}

血清中 Na^+ 및 K^+ 值는 Flame photometry法에 의하여 Flame photometer (Corning 455, Corning Co., England)를 사용하여測定하였다.

(6) 血清中 chloride(Cl^-)值測定^{7,36)}

血清中 Cl^- 值는 Schales-Schales法에 따라測定하였다.

5) 尿中 各種成分 및 尿量測定

(1) 蛋白尿, 血尿 및 pH의 程度測定^{7,36)}

蛋白尿, 血尿 및 pH의 程度測定은 Medi-Test combi-9 (Macherey Nagel, Germany)를 사용하여 측정하였다.

蛋白尿는 陰性은 (-), 30mg/dl은 (+), 100은 (++) , 500은 (+++) 로表記하였고, 血尿는 陰性은 (-), 10Ery/ μl 은 (+), 50은 (++) , 250은 (+++) 로表記하였다.

(2) 尿中 Na^+ 및 K^+ 值測定^{7,36)}

尿中 Na^+ 및 K^+ 值는 flame photometry法에 의하여 Flame photometer (Corning 455, Corning Co., England)를 사용하여測定하였다.

(3) 尿中 Cl^- 值測定^{7,36)}

尿中 Cl^- 值는 Schales-Schales法에 의하여測定하였다.

(4) 尿量測定

尿量測定은 metabolic cage에 實驗動物

을 넣고 물과 飼料를 供給하면서 gentamicin sulfate를 注射하기 始作한 0日, 5日, 11日째부터 各各 24時間 尿를 採取하여測定하였다.

(5) 尿의 比重測定

尿의 比重은 比重計(佐藤計量器製作所, Japan)를 사용하여測定하였다.

6) 水分攝取量 (intake water)測定

水分攝取量測定은 metabolic cage에 實驗動物을 넣고 물과 飼料를 供給하면서 gentamicin sulfate를 注射하기 始作한 4日, 9日, 14日째부터 各各 24時間 攝取한 水分量을測定하였다.

3. 統計處理

各 結果의 統計的 有意性 檢定은 Student's T-test 및 χ^2 -test에 依하였다.

III. 實驗成績

1. 血清中 各種成分變化

1) 血清中 creatinine值變化

白鼠의 血清中 creatinine值는, gentamicin sulfate 16mg/200g을 1日 1回 10일간 皮下注射하여 急性 腎不全을 誘發시킨 對照群에서는 第 0日, 6日, 12日에 各各 0.64 ± 0.59 , 4.38 ± 0.81 , 6.01 ± 0.70 mg/dl이었고, Sample A群에서는 各各 0.68 ± 0.50 , 4.97 ± 0.87 , 6.00 ± 0.61 mg/dl로서 對照群과 別다른 差異가 없었으며, Sample B群에서는 各各 0.65 ± 0.61 , 4.68 ± 0.85 , 8.34 ± 0.75 mg/dl($P < 0.05$)로 12日에 有意하게 增加하였다.

(Table I)

Table I. Effects of *Euphorbia Pekinensis* on Serum Creatinine in Rats with Renal Injury induced by Gentamicin Sulfate

Group	The number of animals	Serum Creatinine(mg/dl) ^{a)}		
		0	6	12(days)
S - A	10	0.68±0.50	4.97±0.87	6.00±0.61
S - B	10	0.65±0.61	4.68±0.85	8.34±0.75*

a) : Mean ± Standard Error.

S - A : Saline (2ml/200g, p.o.)

S - B : Solid extracts of *Euphorbia pekinensis*.
(45.71mg/2ml/200g,p.o.)

Statistical significance *: P<0.05, vs.Control Group

2) 血清中 BUN值 變化

血清中 BUN值是 對照群에서는 第0日, 6日, 12日에 各各 15.7±1.0, 63.5±5.8, 77.4±6.9 mg/dl이었고, Sample A群에서는 各各 16.7±0.9, 65.8±6.2, 80.3±7.9 mg/dl로 6日과 12日에 對照群에 比하여 增加하는 傾向이 있었으나 有意性은 없었으며, Sample B群에서도 各各 16.0±1.5, 68.8±6.1, 89.1±6.5 mg/dl로 12日에 增加하는 傾向은 보였으나 有意性은 없었다. (Table II)

Table II. Effects of *Euphorbia Pekinensis* on Blood Urea Nitrogen(BUN) in Rats with Renal Injury induced by Gentamicin Sulfate

Group	The number of animals	B U N(mg/dl) ^{a)}		
		0	6	12(days)

Control	10	15.7±1.0	63.5±5.8	77.4±6.9
S - A	10	16.7±0.9	65.8±6.2	80.3±7.9
S - B	10	16.0±1.5	68.8±6.1	89.1±6.5

a) : Mean ± Standard Error.

S - A : Saline (2ml/200g, p.o.)

S - B : Solid extracts of *Euphorbia pekinensis*.
(45.71mg/2ml/200g,p.o.)

3) 血清中 GOT 活性度 變化

血清中 GOT 活性度は 對照群에서 第0日, 6日, 12日에 各各 67.3±8.1, 153.7±15.1, 198.4±25.4 units였고, Sample A群에서는 各各 65.7±8.9, 160.5±12.8, 195.0±20.0 units로 對照群과 別다른 差異가 없었으며, sample B群에서는 各各 66.4±7.9, 159.8±13.8, 279.2±23.3 units (p<0.05)로 12日에 對照群과 比交하여 有意하게 增加하였다. (Table III)

Table III. Effects of *Euphorbia Pekinensis* on Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (GOT) in Rats with Renal Injury induced by Gentamicin Sulfate

Group	The number of animals	G O T(Karmen's units) ^{a)}		
		0	6	12(days)
Control	10	67.3±8.1	153.7±15.1	198.4±25.4
S - A	10	65.7±8.9	160.5±12.8	195.0±20.0
S - B	10	66.4±7.9	159.8±13.8	279.2±23.3*

a) : Mean. ± Standard Error.

S - A : Saline (2ml/200g, p.o.)

S - B : Solid extracts of *Euphorbia pekinensis*.
(45.71mg/2ml/200g, p.o.)

Statistical significance *: P<0.05vs.

Control Group.

4) 血清中 GPT 活性度 變化

血清中 GPT 活性도는 正常群에서 第0日, 6日, 12日에 各各 30.8±2.6, 51.3±4.2, 76.8±4.9 units였고, Sample A群에서는 各各 34.0±2.4, 50.8±4.0, 65.7±5.0 units로 12日에 對照群에 比하여 減少하였으나 有意性은 없었고, Sample B群에서는 各各 32.8±2.9, 52.7±3.9, 106.2±7.1 (P<0.01) units로 12日에 對照群에 比하여 有意하게 增加하였다. (Table IV)

Table IV. Effects of *Euphorbia Pekinensis* on Serum Glutamic Pyruvic Transaminase(GPT) in Rats with Renal Injury induced by Gentamicin Sulfate

Group	The number of animals	G P T(Karmen's units) ^{a)}		
		0	6	12(days)
Control	10	30.8±2.6	51.3±4.2	76.8±4.9
S - A	10	34.0±2.4	50.8±4.0	65.7±5.0
S - B	10	32.8±2.9	52.7±3.9	106.2±7.1*

a) : Mean ± Standard Error.
 S - A : Saline (2ml/200g, p.o.)
 S - B : Solid extracts of *Euphorbia pekinensis*. (45.71mg/2ml/200g, p.o.)
 Statistical significance *,P<0.01 vs.Control Group

5) 血清中 總蛋白值 變化

血清中 總蛋白値는 對照群에서 第0日, 6日, 12日에 各各 6.8±0.2, 5.4±0.3, 5.1±0.4 g/dl이었고, Sample A群에서는 6.9±0.3, 5.4±0.4, 5.3±0.5 g/dl로 對照群과 差異가 없었고, Sample B群에서는 各各 6.7±0.2, 5.2±0.4, 5.2±0.5 g/dl로 對照群과 別다른 差異가 없었다. (Table V)

Table V. Effects of *Euphorbia Pekinensis* on Serum Total Protein in Rats with Renal Injury induced by Gentamicin Sulfate

Group	The number of animals	Total Protein(g/dl) ^{a)}		
		0	6	12(days)
Control	10	6.8±0.2	5.4±0.3	5.1±0.4
S - A	10	6.9±0.3	5.4±0.4	5.3±0.5
S - B	10	6.7±0.2	5.2±0.4	5.2±0.5

a) : Mean ± Standard Error.
 S - A : Saline (2ml/200g, p.o.)
 S - B : Solid extracts of *Euphorbia pekinensis*. (45.71mg/2ml/200g,p.o.)

6) 血清中 Na⁺值 變化

血清中 Na⁺値는 對照群에서 第0日, 6日, 12日에 各各 142.4±0.9, 134.1±1.8, 123.1±2.0 mEq/l이었고, Sample A群에서는 各各 145.0±1.0, 134.8±2.3, 131.4±3.2 (P<0.05) mEq/l로 12日에 對照群에 比하여 有意하게 增加하였고, Sample B群에서는 各各 143.4±1.1, 130.4±2.1, 118.2±3.4 mEq/l로 對照群과 別다른 差異가 없었다. (Table VI)

Table VI. Effects of *Euphorbia Pekinensis* on Serum Sodium(Na⁺) level in Rats with Renal Injury induced by Gentamicin Sulfate

Group	The number of animals	Serum Na ⁺ (mEq/l) ^{a)}		
		0	6	12(days)
Control	10	142.4±0.9	134.1±1.8	123.1±2.0
S - A	10	145.0±1.0	134.8±2.3	131.4±3.2*
S - B	10	143.4±1.1	130.4±2.1	118.2±3.4

a) : Mean ± Standard Error.

S - A : Saline (2ml/200g, p.o.)

S - B : Solid extracts of *Euphorbia pekinensis*.
(45.71mg/2ml/200g,p.o.)

Statistical significance *;P<0.05 vs.Control Group

7) 血清中 K⁺值 變化

血清中 K⁺值是 對照群에서 第0日, 6日, 12日
에 各各 4.81±0.29, 5.01±0.21, 6.24±0.18
mEq/l이었고, Sample A群에서는 各各 4.90±
0.20, 5.21±0.33, 5.99±0.20 mEq/l로 12日에 對
照群에 比하여 減少하는 傾向은 보였으나 有意
性은 없었으며, Sample B群에서는 各各 4.77±
0.25, 5.02±0.40, 6.00±0.35 mEq/l로 12일
에 對照群에 比하여 減少하는 傾向은 보였으나 有意
性은 없었다. (Table VII)

Table VII. Effects of *Euphorbia Pekinensis*
on Serum Potassium(K⁺) Level in Rats with
Renal Injury induced by Gentamicin Sulfate

Group	The number of animals	Serum K ⁺ (mEq/l) ^{a)}		
		0	6	12(days)
Control	10	4.81±0.29	5.01±0.21	6.24±0.18
S - A	10	4.90±0.20	5.21±0.33	5.99±0.20
S - B	10	4.77±0.25	5.02±0.40	6.00±0.35

a) : Mean ± Standard Error.

S - A : Saline (2ml/200g, p.o.)

S - B : Solid extracts of *Euphorbia pekinensis*.
(138.40mg/2ml/200g,p.o.)

8) 血清中 Cl⁻值 變化

血清中 Cl⁻值是 對照群에서 第0日, 6日, 12日

에 各各 109.1±1.6, 91.3±1.6, 89.5±3.1 mEq/l
이었고, Sample A群에서는 各各 106.4±2.0,
93.8±1.7, 98.7±2.7 (P<0.05) mEq/l로 12日에
對照群에 比하여 有意하게 增加하였고, Sample
B群에서는 106.8±2.1, 90.3±2.0, 90.1±3.0
mEq/l로 對照群과 別다른 차이가 없었다.
(Table VIII)

Table VIII. Effects of *Euphorbia Pekinensis*
on Serum Chloride(Cl⁻) Level in Rats with
Renal Injury induced by Gentamicin Sulfate

Group	The number of animals	Serum Cl ⁻ (mEq/l) ^{a)}		
		0	6	12(days)
Control	10	109.1±1.6	91.3±1.6	89.5±3.1
S - A	10	106.4±2.0	93.8±1.7	98.7±2.7*
S - B	10	106.8±2.1	90.3±2.0	90.1±3.0

a) : Mean ± Standard Error.

S - A : Saline (2ml/200g, p.o.)

S - B : Solid extracts of *Euphorbia pekinensis*.
(138.40mg/2ml/200g,p.o.)

Statistical significance *;P<0.05 vs.Control Group

2. 尿中 各種成分 및 尿量의 變化

1) 蛋白尿 程度 變化

蛋白尿 程度는 對照群에서 0日에 +는 2마리,
++는 0마리, 6日에 +는 5마리, ++는 4마리, +++
는 1마리, 12日에 +는 3마리, ++는 6마리, +++
는 1마리였으며, Sample A群에서는 對照群과
別다른 差異가 없었으며, Sample B群에서는 6
일에 ++가 6마리로 增加하는 傾向을 보였으나

有意성은 없었다. (Table IX)

Table IX. Effects of *Euphorbia Pekinensis* on Urine Protein in Rats with Renal Injury induced by Gentamicin Sulfate

Group	The number of animals	Urine Protein (mg/dl)											
		0			6			12(days)					
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
Control	10	8	2	0	0	0	5	4	1	0	3	6	1 ^{a)}
S - A	10	9	1	0	0	1	4	4	1	0	3	7	0
S - B	10	8	1	1	0	1	3	6	0	0	2	7	1

a) : Number of animals.
 - : Normal, + : 30, ++ : 100, +++ : 500mg/dl
 S - A : Saline (2ml/200g, p.o.)
 S - B : Solid extracts of *Euphorbia pekinensis*. (138.40mg/2ml/200g,p.o.)

2) 血尿 程度 變化

血尿 程度는 對照群에서는 6日에 +는 4마리, ++는 3마리였으며, 12日에 +는 3마리, ++는 7마리, +++는 0마리였으며, Sample A群에서는 對照群과 別다른 差異가 없었고, Sample B群에서는 12日에 +++가 4마리로 增加하는 傾向을 보였으나 有意성은 없었다. (Table X)

Table X. Effects of *Euphorbia Pekinensis* on Urine Blood in Rats with Renal Injury induced by Gentamicin Sulfate

Group	The number of animals	Urine Blood (Ery/ μ l)											
		0			6			12(days)					
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
Control	10	8	2	0	0	0	5	4	1	0	3	6	1 ^{a)}
S - A	10	9	1	0	0	1	4	4	1	0	3	7	0
S - B	10	8	1	1	0	1	3	6	0	0	2	7	1

Control	10	9	1	0	0	3	4	3	0	0	3	7	0 ^{a)}
S - A	10	9	1	0	0	4	4	1	1	1	3	6	0
S - B	10	9	1	0	0	4	4	2	0	0	0	6	4

a) : Number of animals.
 - : Normal, + : 10, ++ : 50, +++ : 250Ery/ μ l
 S - A : Saline (2ml/200g, p.o.)
 S - B : Solid extracts of *Euphorbia pekinensis*. (138.40mg/2ml/200g,p.o.)

3) 尿中 Na⁺值 變化

尿中 Na⁺值는 對照群에서 第0日, 6日, 12日에 各各 187.1 \pm 15.8, 193.1 \pm 23.7, 188.1 \pm 29.1 mEq/l이었고, Sample A群에서는 各各 179.5 \pm 16.8, 200.4 \pm 19.4, 185.4 \pm 30.7 mEq/l로 對照群과 比較하여 增加하는 傾向이 있었으나 有意성은 없었으며, Sample B群에서는 各各 177.2 \pm 18.6, 190.2 \pm 26.1, 200.3 \pm 39.5 mEq/l로 12日에 對照群에 比하여 增加하는 傾向을 보였으나 有意성은 없었다.(Table XI)

Table XI. Effects of *Euphorbia Pekinensis* on Urine Sodium(Na⁺) Level in Rats with Renal Injury induced by Gentamicin Sulfate

Group	The number of animals	Urine Na ⁺ (mEq/l) ^{a)}		
		0	6	12(days)
Control	10	187.1 \pm 15.8	193.1 \pm 23.7	188.1 \pm 29.1
S - A	10	179.5 \pm 16.8	200.4 \pm 19.4	185.4 \pm 30.7
S - B	10	177.2 \pm 18.6	190.2 \pm 26.1	200.3 \pm 39.5

a) : Mean \pm Standard Error.
 S - A : Saline (2ml/200g, p.o.)
 S - B : Solid extracts of *Euphorbia pekinensis*. (138.40mg/2ml/200g,p.o.)

4) 尿中 K⁺值 變化

尿中 K⁺值는 對照群에서 第0日, 6日, 12日에 各各 18.6±0.5, 17.5±0.6, 19.2±0.6 mEq/l이었고, Sample A群에서는 各各 19.1±0.6, 18.6±0.7, 19.6±0.5(P<0.001) mEq/l로 對照群과 比較하여 12日에 有意한 增加가 있었으며, Sample B群에서는 各各 18.7±0.6, 18.9±0.6, 17.9±0.7 mEq/l로 亦是 對照群과 別다른 差異가 없었다. (Table XII)

Table XII. Effects of *Euphorbia Pekinensis* on Urine Potassium(K⁺) Level in Rats with Renal Injury induced by Gentamicin Sulfate

Group	The number of animals	Urine K ⁺ (mEq/l) ^{a)}		
		0	6	12(days)
Control	10	18.6±0.5	17.5±0.6	19.2±0.6
S - A	10	19.1±0.6	18.6±0.7	19.6±0.5*
S - B	10	18.7±0.6	18.9±0.6	17.9±0.7

a) : Mean ± Standard Error.

S - A : Saline (2ml/200g, p.o.)

S - B : Solid extracts of *Euphorbia pekinensis*. (138.40mg/2ml/200g,p.o.)

Statistical significance *;P<0.001 vs.Control Group

5) 尿中 Cl⁻值 變化

尿中 Cl⁻值 變化는 對照群에서 第0日, 6日, 12日에 各各 49.8±2.9, 50.9±3.7, 53.7±3.8 mEq/l이었고, Sample A群에서는 各各 50.2±2.4, 53.7±2.9, 53.8±3.9 mEq/l로 對照群과 別다른 差異가 없었고, Sample B群에서는 各各 48.9±2.5, 53.7±3.0, 57.1±4.5 mEq/l로 12日에

對照群에 比하여 增加하는 傾向을 보였으나 有意性은 없었다. (Table XIII)

Table XIII Effects of *Euphorbia Pekinensis* on Urine Chloride(Cl⁻) Level in Rats with Renal Injury induced by Gentamicin Sulfate

Group	The number of animals	Urine Cl ⁻ (mEq/l) ^{a)}		
		0	6	12(days)
Control	10	49.8±2.9	50.9±3.7	53.7±3.8
S - A	10	50.2±2.4	53.7±2.9	53.±3.9
S - B	10	48.9±2.5	53.7±3.0	57.1±4.5

a) : Mean ± Standard Error.

S - A : Saline (2ml/200g, p.o.)

S - B : Solid extracts of *Euphorbia pekinensis*. (138.40mg/2ml/200g,p.o.)

6) 尿量 變化

白鼠에 gentamicin sulfate를 注射하기 始作한 後 第0日, 6日, 12日에 各各 24時間 尿를 metabolic cage에서 採取하여 尿量을 測定하였다.

對照群에서는 各各 11.4±1.0, 30.5±5.9, 29.7±4.5 ml/24hrs 이었으며, Sample A群에서는 各各 10.9±0.9, 34.0±4.8, 30.2±5.0 ml/24hrs로 6日에 對照群에 比하여 增加하는 傾向을 보였으나 有意性은 없었으며, Sample B群에서는 各各 10.8±1.3, 33.5±5.5, 46.9±4.1(P<0.05) ml/24hrs로 12日에 對照群에 比하여 有意하게 增加하였다. (Table XIV)

Table XIV. Effects of *Euphorbia Pekinensis* on Urine Volume in Rats with Renal Injury induced by Gentamicin Sulfate

Group	The number of animals	Urine Volume(ml/24hrs) ^{a)}		
		0	6	12(days)
Control	10	11.4±1.0	30.5±5.9	29.7±4.5
S - A	10	10.9±0.9	34.0±4.8	30.2±5.0
S - B	10	10.8±1.3	33.5±5.5	46.9±4.1*

a) : Mean ± Standard Error.
 S - A : Saline (2ml/200g, p.o.)
 S - B : Solid extracts of *Euphorbia pekinensis*. (138.40mg/2ml/200g,p.o.)
 Statistical significance *,P<0.05 vs.Control Group.

7) 尿中 pH의 변화

尿中 pH의 변화는 對照群에서 第0日, 6日, 12日에 各各 6.3±0.3, 6.7±0.6, 6.5±0.5 이었으며, Sample A群에서는 各各 6.3±0.2, 6.5±0.5, 6.2±0.3 으로 12日에 對照群에 比해 若干 낮아지는 傾向을 보였으나 有意性은 없었으며, Sample B群에서는 各各 6.4±0.4, 6.2±0.4, 6.1±0.5 로서 6日과 12日에 對照群에 比하여 減少하였으나 有意性은 없었다. (Table XV)

Table XV. Effects of *Euphorbia Pekinensis* on Urine pH in Rats with Renal Injury induced by Gentamicin Sulfate

Group	The number of animals	Urine pH ^{a)}		
		0	6	12(days)
Control	10	6.3±0.3	6.7±0.6	6.5±0.5
S - A	10	6.3±0.2	6.5±0.5	6.2±0.3

S - B 10 6.4±0.4 6.2±0.4 6.1±0.5

a) : Mean ± Standard Error.
 S - A : Saline (2ml/200g, p.o.)
 S - B : Solid extracts of *Euphorbia pekinensis*. (138.40mg/2ml/200g,p.o.)

8) 尿의 比重의 變化

尿의 比重의 變化는 對照群에서 第0日, 6日, 12日에 各各 1.020±0.003, 1.025±0.005, 1.027±0.004 이었으며, Sample A群에서는 各各 1.018±0.004, 1.023±0.005, 1.025±0.005 으로 對照群과 比較하여 別다른 差異가 없었으며, sample B群에서는 各各 1.022±0.002, 1.025±0.003, 1.022±0.003 로서 12日에 對照群에 比較하여 減少하였으나 有意性은 없었다. (Table XVI)

Table XVI. Effects of *Euphorbia Pekinensis* on Specific Gravity of Urine in Rats with Renal Injury induced by Gentamicin Sulfate

Group	The number of animals	Specific Gravity ^{a)}		
		0	6	12(days)
Control	10	1.020±0.003	1.025±0.005	1.027±0.004
S - A	10	1.018±0.004	1.023±0.005	1.025±0.005
S - B	10	1.022±0.002	1.025±0.003	1.022±0.003

a) : Mean ± Standard Error.
 S - A : Saline (2ml/200g, p.o.)
 S - B : Solid extracts of *Euphorbia pekinensis*. (138.40mg/2ml/200g,p.o.)

3. 水分攝取量 變化

白鼠에 gentamicin sulfate를 注射하기 始作한

後 第0日, 6日, 12日에 metabolic cage에 實驗動物을 넣고 各各 24時間 攝取한 水分量을 測定하였다.

對照群에서는 各各 40.4 ± 9.1 , 50.7 ± 7.6 , 53.0 ± 6.5 ml/24hrs 이었으며, Sample A群에서는 各各 38.7 ± 8.5 , 49.2 ± 6.9 , 49.7 ± 6.1 ml/24hrs로 對照群과 別다른 差異가 없었고, Sample B群에서는 各各 41.5 ± 9.2 , 56.1 ± 7.5 , 52.4 ± 6.7 ml/24hrs로 對照群과 別다른 差異가 없었다. (Table XVII)

Table XVII. Effects of *Euphorbia Pekinensis* on Intake Water in Rats with Renal injury induced by Gentamicin Sulfate

Group	The number of animals	Intake Water(ml/24hrs) ^{a)}		
		0	6	12(days)
Control	10	40.4 ± 9.1	50.7 ± 7.6	53.0 ± 6.5
S - A	10	38.7 ± 8.5	49.2 ± 6.9	49.7 ± 6.1
S - B	10	41.5 ± 9.2	56.1 ± 7.5	52.4 ± 6.7

a) : Mean \pm Standard Error.

S - A : Saline (2ml/200g, p.o.)

S - B : Solid extracts of *Euphorbia pekinensis*. (138.40mg/2ml/200g,p.o.)

IV. 考 察

急性 腎不全(Acute Renal Failure)이란 廣義로는 原因에 關係없이 發生하는 急激한 腎機能의 障碍를 말하지만 狹義로는 腎臟 外的 要因, 즉 血力學的이나 機械的 要因의 除去로 好轉되

지 않는 腎機能의 急激한(數時間 乃至 數日 以內)障碍를 말하며, 體內 窒素 老廢物의 蓄積(高窒素血症:azotemia)을 同伴한다^{3,4,6)}.

過去에는 大概 急性 腎實質 障碍에 二次的으로 일어나는 모든 形의 急激한 尿量減少에 對하여 漠然하게 使用되어 왔는데 요즈음은 過去에 重要시 되던 尿量은 重要한 意味를 갖지 않으며 혈청 creatinine치가 그 진단 기준이 된다^{3,4,6,15,17)}.

急性 腎不全은 大部分의 患者가 24時間 동안의 尿量이 400ml 以下인 乏尿(oliguria)를 나타내며, 甚하면 1日에 尿量이 100ml以下인 無尿(anuria)도 볼 수 있지만 드물지 않게 1日 尿量이 2,000ml 以上の 多尿(polyuria)를 同伴하므로 尿量에만 依據한 急性 腎不全 여부의 判定은 不正確하며 血清creatinine值의 測定이 重要한 診斷 基準이고 高窒素血症(azotemia)은 모든 形態의 急性 腎不全에서 觀察되는 所見이 된다^{3,17)}.

急性 腎不全은 發病前 腎臟狀態, 尿量, 病變 部位, 臨床類型, 病因 等に 의하여 多樣한 分類를 할 수 있으나 近來에는 藥物에 의한 免疫依存性 腎臟疾患의 發生頻도가 높은데 이는 主로 絲絨體와 細尿管 基底膜의 變化로 藥物의 蓄積, 排泄 및 代謝의 異常을 招來한다¹⁶⁾. 腎毒素에 의한 急性 細尿管 壞死(Acute tubular necrosis:ATN)의 境遇에 특히 一部에서 日常的으로 濫用하고 있는 抗生劑, 鎮痛劑 等は 藥物의 有效 血中濃度를 適切히 維持하지 못하고 過多하게 使用하면 藥劑性 腎臟障碍를 일으켜 腎機能의 低下를 招來하는 바 그 중 腎毒性 物質의 代表的인 例로는 aminoglycoside系 抗生

劑 인데, aminoglycoside系의 抗生劑에 의한 急性 腎不全은 모든 急性 腎不全의 10-15%로 가장 많다고 알려져 있으며, 病理學的으로는 近位 細尿管의 壞死가 特徵的이며, 臨床的으로는 尿量의 減少는 드물고, 오히려 藥物에 의한 尿濃縮機轉의 障礙와 adenylyate cyclase 酵素系의 抑制로 因한 抗利尿호르몬(ADH)의 抑制作用 등으로 正常 혹은 增加된 尿量 즉, 非乏尿性 腎不全症 形態로 나타나며, 數日內에 高窒素血症(혈중 BUN, creatinine 値의 增加)이 나타난다^{18,19)}. Aminoglycoside系 抗生劑에 依하여 誘發되는 腎機能 障礙의 初期症狀는 尿濃縮 能力의 減少 및 尿量增加인데, 甚한 境遇 非乏尿性 急性 腎不全이 發生하기도 한다. 이들 尿量 增加는 腎細尿管間의 Na^+ 再吸收가 減少되어 招來되는 滲透性 利尿가 重要한 要因으로 알려져있다¹⁸⁾.

東醫學的으로 急性 腎不全은 關格, 小便不通, 尿不利, 浮腫, 虛損 等の 範疇에 屬한다고 볼 수 있으며, 治療方劑로는 五苓散이 代表的이고 四苓五皮湯, 補中治濕湯, 八正散 등이 應用되고 있다³⁾. 그런데 峻下逐水藥인 大戟은 神農本草經²²⁾에서 “味苦寒 主蟲毒 十二水腫滿 急痛積聚 中風 皮膚疼痛 吐逆”이라 記錄된 以來 歷代 本草書^{10,21,23,25,26,28,30,31)}에 芫花, 甘遂와 함께 代表的인 峻下逐水之劑로 言及되었고, 近年에 趙等^{32,37)}은 그 中毒 症狀를 說明하고 若干의 利尿作用으로 浮腫 等を 다스린다고 記錄하고 있다. 大戟의 修治方法은 一般的으로 洗淨하거나, 切除後 洗淨하여 말리거나 또는 醋灸하거나 微炒하여 使用하는데^{8,27)} 著者는 本實驗에서 瀉水逐飲藥의 하나인 大戟을 乾燥한 後 別다른 修治法을 施行치 않고 蒸溜水를 可하여 煎湯한 後

減壓壓縮의 過程을 통해 乾燥 엑기스를 얻어 이를 gentamicin sulfate로 急性腎不全을 誘發시킨 白鼠에 投與하여 腎機能의 變化 및 毒性을 觀察한 바 그 內容은 다음과 같다.

Gentamicin sulfate로 誘發한 腎不全은 尿量이 增加하면서 점차 BUN, creatinine이 上昇되고 近位細尿管 壞死가 觀察된다¹⁶⁾. 血液內의 血清 creatinine은 腎臟疾患과의 關係가 대단히 密接하여 血清creatinine濃度는 腎臟機能의 指標로 중요시 되고 있으며, 오직 腎臟만을 통해서만 體外로 排泄되므로 creatinine의 尿中 排泄量은 體內의 creatinine 生成量과 同一하며 尿中 排泄는 絲絨體의 濾過에 依하여 좌우되므로 血清creatinine値는 腎機能의 指標가 된다^{3,5)}. 즉, creatinine은 尿素窒素와는 달리 外因性 또는 腎臟 以外의 要因에 影響을 받지않고 腎絲絨體로 濾過되어 細尿管에서 再吸收 되지않고 體外로 排泄된다⁵⁾.

이러므로 creatinine은 一種의 GFR(絲絨體 濾過率)의 測定物이며, 血中の creatinine濃度는 腎臟의 排泄能과 關聯이 있기 때문에 腎血流量의 減少, 腎絲絨體의 濾過値가 減少할 때에 增加한다. 또한 尿素窒素와는 달리 食餌性 蛋白質의 過剩 攝取, 胃腸管內의 出血 等 腎外性 因子의 影響도 적기 때문에 腎機能 障礙의 指標로서 尿素窒素보다 特異性이 크다. 또한 creatinine의 1日 尿中 排泄量은 個體의 筋肉量에 比例하고 食餌의 影響을 거의 받지않고 一定하므로 1日 縮尿가 제대로 되었는지 與否도 check할 수 있다⁵⁾.

實驗結果를 보면 大戟群은 血清creatinine이 12日에 8.34 ± 0.75 ($P < 0.05$)로서 對照群에 比하여

有意한 增加가 있는 것으로 미루어 보아 修治하지 않은 大戟의 煎湯液이 Gentamicin Sulfate로 誘發된 急性 腎不全 狀態에서 腎臟의 血流量 및 濾過率을 어느정도 減少시킨 것으로 볼 수 있겠다.

Blood Urea Nitrogen(BUN)은 amino산의 脫amino反應으로 生成된 ammonia로 주로 肝의 尿素 回路(cycle)를 거쳐 生成되며, 腎機能의 指標中의 하나이지만 다음과 같은 制約이 있으니 첫째, 絲絨體 濾過率이 약 절반 정도 떨어져도 BUN은 거의 變化가 없지만 만약 GFR이 正常의 約 25% 以下로 떨어지면 BUN이 加速적으로 增加하기에 絲絨體 濾過能을 정확히 測定할 수 없고 둘째, 絲絨體에서 濾過된 尿素窒素의 一部가 細尿管에서 再吸收 되기에 尿素 clearance로 GFR을 推測하는 것은 理論적으로 不可能하며 또한 BUN은 여러가지 腎前性 原因으로 增加하는 境遇도 있으며, 飲食中의 蛋白 攝取量에 따라 變化 할 수 있고, 胃腸管內 出血時에는 腸管內에서 Urea의 吸收가 일어나 血中 濃度가 增加될 수 있어 creatinine보다 GFR을 正確하게 반영하지는 않는다⁵⁾.

實驗成績에서 saline群은 6日에 65.8 ± 6.2 , 12日에 80.3 ± 7.9 로 對照群과 비교하여 별다른 차이가 없었으며, 大戟群은 6日에 68.8 ± 6.1 로서 對照群에 비해 增加하는 傾向이 있었으나 有意성은 없었다. 이것으로 미루어 보아 腎臟의 血流量이나 濾過率에는 큰 影響을 주지는 못한 것으로 認知된다. 그러나 腎疾患에서 creatinine值 한가지만 測定하는 것보다 BUN까지 測定하여 BUN/creatinine의 比를 評價하는 것이 重要하다.

人體에서의 正常的인 BUN/creatinine의 比는 10:1로 維持되며 이 比는 여러 因子들에 의해 變化할 수 있어서 發熱, 異化作用의 增加, 外傷, steroid치료, 胃腸管 出血, 感染等の 境遇에는 BUN/creatinine比가 增加하여 20:1 以上으로 될 수 있다. 따라서 BUN/creatinine比가 異常적으로 높은 경우는, 腎疾患 以外에 다른 因子의 併存與否를 確認하여야 한다. 蛋白 攝取量에 따라서도 이 比가 變化하며, 營養失調 때에는 우선 BUN이 먼저 減少하여 이 比가 減少하나 만일 營養失調 狀態가 慢性的으로 持續되면 筋肉量마저도 減少되어 BUN/creatinine比가 다시 正常으로 돌아올 수도 있다. 肝疾患의 경우는 urea의 生産 障礙로 이 比가 減少되며 橫紋筋變性(rhabdomyolysis)의 경우도 減少된다. 일산화탄소 中毒(CO poisoning)의 경우에 意識不明 狀態로 뜨거운 온돌방에서 움직이지 않고 長時間 누워 있으면 筋肉 崩壞(破壞) 및 壞死가 急激히 發生하여 橫紋筋變性(rhabdomyolysis)이 생기고, 이 때는 creatinine의 生成이 急激히 增加하여 BUN/creatinine比가 減少한다. 이와 같이 BUN, creatinine은 각각의 意義뿐 아니라 그 比도 評價함이 매우 重要的 바^{4,5)} 本 實驗에서는 이 比가 큰 意味를 附與하지는 않음을 알 수 있다.

GOT와 GPT의 活性值의 增加는 細胞障礙의 程度와 比較的 相關성이 좋을 뿐만 아니라 다른 血中 流出 酵素에 比하여 銳敏하게 變動한다. Transaminase는 어떤 組織에도 存在하는 酵素이며 細胞內의 活性值는 血清內의 酵素 活性值보다 크다. 따라서 組織에 障礙가 생기면 血中으로 酵素가 流出되어 血清 酵素 活性이

增加한다. 그러나 酵素의 分子量은 약 10萬으로 크기 때문에 障得을 받는 細胞에서 血流中으로의 移行에는 解剖學的인 制約을 받는다. 따라서 組織에서의 濃度가 顯著하게 높고, 血中으로의 流出이 容易한 血行 構造를 갖고 있는 心筋, 肝, 筋肉, 血球의 障得가 있으면 血清 酵素 活性은 增加하지만 다른 臟器에 損傷이 있으면 거의 增加하지 않는다. 또 일반적으로 GOT/GPT의 比가 2以上이면 肝硬變症이나 肝癌等の 肝組織 細胞에 심각한 障得가 招來되었음을 나타내는 것이다⁵⁾.

實驗成績에서 GOT는 大戟群에서 12日에 279.2 ± 23.3 ($p < 0.05$)로 有意하게 增加하였으며, GPT에서도 大戟群에서 12日에 106.2 ± 7.1 ($P < 0.01$)로 有意性 있는 增加가 있었고 GOT/GPT의 比도 2以上이었다. 이는 修治하지 않은 大戟이 gentamicin sulfate로 因해 誘發된 肝組織 損傷의 程度를 더욱 惡化 시킨 것으로 생각할 수 있겠다.

Total protein은 80여種 以上の 많은 蛋白質으로 構成되어 있고, 그 分子量은 大部分 4萬에서 100萬의 範圍에 있으며, 糖質 또는 脂質과 結合하여 複合蛋白을 形成하고 있는 것이 많다. 이들 血清蛋白은 血液凝固因子, 免疫 globulin, 補體, 酵素 等으로서 重要的 生理學的 意義를 갖는 同時에 血漿膠質滲透壓의 維持에 關係가 있으며, 末梢組織에서의 物質交換에 參與하고 있다. Total protein이 增加하는 경우는 脫水(水分攝取不足, 泄瀉, 嘔吐, 靜脈鬱血, 糖尿病, Acidosis, 熱射病, 腸閉塞 및 穿孔, 火傷, 外傷에 의한 shock, 急性 傳染病 等), 細網內皮系疾患 (多發性骨髓腫, 單球性白血病), 慢性傳染病(結核,

梅毒, 癩病, 關節류머티즘, 血液 原蟲疾患 等)等이고, 減少하는 경우는 血漿蛋白質의 漏出(出血, 潰瘍, 蛋白尿), 營養不良(營養失調症, 低蛋白食, 비타민缺乏症, 惡液質, 惡性貧血, 糖尿病, 妊娠中毒症) 等이다³⁷⁾. 本 實驗에서는 大戟群에서 有意성이 認定되지 않았다.

Na^+ 은 細胞外液中的의 主된 陽ion으로 體液量과 滲透壓 調節에 重要的 役割을 담당하며, 細胞 外液量은 血漿 滲透壓과 循環血漿으로 調節되고 血漿 Na^+ 은 體液의 Na^+ 과 水分의 平衡으로 결정된다⁵⁾. Aminoglycoside 抗生劑에 의하여 誘發되는 腎機能 障得의 初期 症狀은 尿 濃縮度의 減少 및 尿量 增加이다. 이 尿量 增加는 腎細尿管의 Na^+ 再吸收가 減少되어 招來되는 滲透性利尿(osmotic diuresis)가 重要的 要因으로 밝혀져 있다⁴⁾. 이러한 Na^+ 再吸收의 減少가 nephron의 어느 部位에서 일어나는지는 明確히 알 수 없으나 aminoglycoside系 抗生劑가 主로 近位細尿管 細胞에 組織學的 病變을 招來하며 近位細尿管에만 存在하는 能動的 運搬機轉인 有機酸 運搬過程이 gentamicin 및 tobramycin에 依하여 甚한 抑制를 받는 事實⁵⁾로 미루어 보아 아마도 Na^+ 再吸收 減少가 近位細尿管에서 일어나는 것으로 思慮된다. Micropuncture 實驗結果에 依하면 平常時 濾過된 Na^+ 의 약 70%가량이 近位細尿管에서 再吸收되고 있다. 이처럼 多量의 Na^+ 이 近位細尿管에서 再吸收 될 수 있는 것은 무엇보다도 近位細尿管의 總 길이가 他 細尿管보다 길어서 機能的인 膜 面積이 넓기 때문이다. 따라서 近位細尿管 細胞膜이 選擇的으로 損傷을 받을 경우 遠位細尿管 및 集合管에 對한 Na^+ 負荷(load)가 增加되어 쉽게 滲

透性利尿 및 natriuresis가誘發될 것이다. 實驗動物에서 施行한 電子顯微鏡的 研究에 의하면 gentamicin 投與후 가장 初期에 나타나는 組織學的 變化는 myeloid body를 含有하고 있는 secondary lysosome의 出現과 brush border membrane의 microvilli의 數 및 크기의 減少가 있다고 하였다. Myeloid body의 出現은 lysosome의 機能低下를 나타내며 이로 因하여 결국 細胞의 壞死가 招來된다고 하지만 brush border의 損傷은 機能的인 膜面積을 減少시킴으로 Na^+ 의 再吸收가 減少하게 된다¹⁸⁾. 急性腎不全에서 血清 Na^+ 의 減少는 排泄能力 以上の 水分攝取나 體內代謝와 組織破壞에 依한 水分生産등이 그 原因이 된다.

本 實驗에서 血清中 Na^+ 値는 大戟群에서 對照群에 比하여 減少하는 傾向을 보였고, 尿中 Na^+ 値는 12日에 對照群에 比하여 增加하는 傾向을 나타내었다. 이는 大戟이 急性 腎不全으로 因한 近位細尿管의 損傷을 더욱 악화시켜 遠位細尿管 및 集合管의 Na^+ 負荷가 增加되어 滲透性利尿 및 natriuresis가 되어 尿中으로 Na^+ 의 排泄이 增加된 때문으로 思慮된다.

Potassium(K^+)은 細胞內에 大量 存在하는 陽ion으로 體內 總 K 量의 98%가 細胞內에 分布되고 있다. 血清 K 는 體內 總 K 量의 0.4%에 지나지 않으나 그 濃度의 變化는 總 K 量의 變動을 反影하는 것이며, 血清 K 의 異常은 가장 흔히 볼 수 있는 電解質 異常으로 尿中 K^+ , 血清 HCO_3^- , 尿中 Cl^- 의 測定으로 腎臟에서의 排泄狀態, 酸.鹽基平衡異常 등 K 代謝 異常의 成因을 把握하고 또한 renin 및 aldosterone의 測定으로 Hormone異常이 診斷된다⁵⁾.

腎不全에서 起因되는 高 K 血症은 大部分 가장 重要的 臨床 症狀이 心臟의 諸症狀으로 徐脈, 不整脈이 出現하며 血壓降下, 心臟停止에 이르면 致命的이 된다³⁾. 高 K 血症의 成因은 첫째, 過剩攝取, 둘째, 排泄障礙, 셋째, 細胞外로의 移行 等이다. 腎不全에서 高 K 血症의 原因의 基本은 nephron數의 減少로 因한 排泄障礙이나 여기에 追加하여 食事に 依한 K 의 攝取, 組織崩壞에 依한 K 의 流出 그리고 代謝性 acidosis에 依한 K 의 細胞外로의 移行과 K 의 排泄障礙 等の 複合因子에 依하여 高 K 血症은 더욱 甚해진다⁵⁾. 한편 腎臟에서의 K 의 調節 機轉은 一般的으로 絲毬體 濾過, 細尿管 再吸收 및 細尿管 分泌로 區分하여 검토할 수 있다. 정상적인 K 의 排泄量은 濾過된 K 量의 10% 내외에 불과하다. 結論의으로 K 의 排泄過程을 살펴보면 絲毬體에서 濾過된 K 의 거의 대부분은 近位細尿管 및 Henle's loop에서 再吸收되고 尿로 排泄된 K 은 遠位細尿管에서 分泌된 産物인 것이다. 즉 K 排泄 增加는 遠位細尿管에서의 分泌 增加를 意味한다. 따라서 K 排泄의 調節은 遠位細尿管의 K 分泌로 左右된다. 여러가지 病的 또는 實驗的인 상태는 K 排泄의 變化를 招來하는 바 예를 들어 K 排泄이 增加되는 境遇는 다음과 같은 與件과 關聯이 있다. 첫째, 體內 總 K (total body potassium)의 增加로서 攝取 過多(high K diet)나 注入(infusion) 둘째, aldosterone의 增加로서 一次的 副腎過剩機能(primary adrenal overfunction), 血漿 K 濃度 增加(high plasma K), Na 攝取 低下(low Na intake) 셋째, Na 排泄의 增加로 ECF 容積 增加나 利尿劑(diuretic drugs) 넷째, 鹽基症

(alkalosis) ~ 代謝性 鹽基症(metabolic alkalosis : 嘔吐, HCO_3^- 攝取 等), 呼吸性 鹽基症(respiratory alkalosis : 過呼吸) 等이며, 反對로 K 排泄이 低下되는 경우는 K 攝取 低下, 副腎不全症(adrenal insufficiency), 持續性 Na 缺乏 및 酸症(acidosis) 等의 狀態이다³⁾.

實驗 成績에서의 血清 K^+ 는 大戟群에서 12日에 對照群에 比하여 減少하는 傾向이 나타났다. 이는 K^+ 의 攝取不足이거나, K^+ 의 腎臟으로의 상실, K^+ 의 細胞內로의 移行등의 原因을 생각할 수 있으나 尿中 K^+ 值가 對照群과 比較하여 볼 때 別다른 變化가 없으므로 K^+ 의 減少는 腎臟으로의 상실이 아니라 다른 原因임을 알 수 있다.

血清 Cl^- 은 體液의 滲透壓을 維持하는 重要한 陰ion으로, HCO_3^- 와 서로 補完해서 變動하는 것으로 Cl^- 의 平衡에 依하여 水分, Na^+ 平衡의 異常을 알 수 있다. 細胞 內에 Cl^- 가 高 濃度로 存在하는 곳은 赤血球(45mmol/L)로 hemoglobin의 O_2 , CO_2 運搬에 關여한다. 食鹽으로 섭취된 Cl^- 의 대부분은 小便으로, 일부는 땀 및 大便으로 排泄된다. 腎臟에서는 Na^+ 과 같이 絲毬體로 濾過된 後 近位細尿管에서 Na^+ 이 能動的으로 再吸收되는데 反해서 Cl^- 는 전위 구배 및 농도구배에 依하여 受動的으로 再吸收된다. 또한 Henle's loop 의 上行脚(ascending limb)에서는 Cl^- 가 능동적으로 再吸收되고 Na^+ 은 전기적 구배에 依하여 受動的으로 再吸收된다. 그러므로 細尿管에서의 Cl^- 再吸收는 Na^+ 의 태도와 거의 병행한다. 그 결과로서 血漿 Cl^- 는 一定하게 維持된다. 그러나 Cl^- 自體에 대하여 직접 調節하는 機轉은 모르고 있다⁵⁾

急性 腎不全에서 흔히 低 Cl^- 血症이 나타나는데 이는 機能的인 nephron數가 減少하고 滲透壓利尿의 狀態로 되어 Na^+ 이나 Cl^- 를 排泄시키므로 低Na血症이나 低 Cl^- 血症을 招來하게 된다⁵⁾.

實驗成績에서 血清中 Cl^- 는 對照群에 比하여 大戟群에서 別다른 變化가 없었으며, 尿中の Cl^- 는 大戟群에서 6日과 12日에 對照群과 比較하여 增加하는 傾向이 있었으나 有意성은 없었다. 이는 血清과 尿中の Na^+ , 尿中の Cl^- 및 urine volume等を 參照하여 볼 때 腎細尿管에서의 再吸收의 部分的인 惡化로 思慮된다.

尿中の 蛋白質은 그 대부분이 血漿蛋白質에서 由來하는 것으로 크게 나누면 건강인에서 볼 수 있는 生理的 蛋白尿 또는 起立性 蛋白尿와 病的인 蛋白尿가 있다. 病的인 蛋白尿는 腎臟 障碍에서 볼 수 있는 것으로 絲毬體 障碍로 因하여 血漿 蛋白質이 漏出하는 絲毬體性 蛋白尿와 細尿管 障碍로 再吸收 機能이 低下되어 低分子 蛋白質이 주로 漏出하는 細尿管性 蛋白尿가 있다. 이들의 鑑別은 尿蛋白質을 分割함으로써 可能하다. 絲毬體 由來 蛋白質은 60~90%는 albumin이 占有하고 기타 transferrin, IgG 등이 含有되어 있으며, 細尿管 由來 蛋白質은 細尿管 障碍로 因하여 絲毬體에서 濾過된 低分子 蛋白質이 細尿管으로 再吸收되지 못해서 尿中에 出現하는 蛋白質으로 albumin의 比率이 낮고(5~20%) β_2 -microglobulin, lysozyme, ribonuclease의 L chain 등이 主 成分이 된다. 排泄되는 蛋白質의 增減으로 반드시 障碍의 輕重을 判斷할 수 있는 것은 아니다. 그러나 1日 4g 以上 大量 排泄되는 것은 腎症候群의 主要 所見이 된다⁵⁾.

本 實驗에서는 주로 gentamicin sulfate에 依

한 細尿管 損傷이 그 原因으로서 大戟群에서 6日에 增加하는 傾向이 나타났는바 이는 細尿管 障礙로 因하여 사구체에서 濾過된 저분자 蛋白質이 細尿管으로 再吸收되지 못해서 尿中에 出現한 것으로 思慮된다.

血尿는 대부분의 腎臟疾患(腎症候群은 除外)과 尿管, 膀胱, 尿道의 各種 疾患에서 볼 수 있다⁵⁾. 血尿는 눈으로 볼 수 있을 정도의 것을 肉眼的 血尿(gross hematuria), 顯微鏡으로만 認定할 수 있는 것을 顯微鏡的 血尿(microscopic hematuria)라고 하며, 出血 部位 및 出血 되는 排尿時期에 따라 初期血尿(initial hematuria), 末期血尿(terminal hematuria), 全血尿(total hematuria)로 區分하기도 한다³⁾.

本 實驗에서 나타난 血尿는 gentamicin sulfate에 의한 細尿管 損傷이 그 原因으로서 大戟群에서 12日에 增加하는 傾向을 나타냈으나 有意性은 없었다. 이것은 大戟이 實驗動物의 細尿管 損傷을 어느정도 惡化시키는 것이라고 생각할 수 있겠다.

急性 腎不全의 尿量은 일정치 않고 乏尿에서 多尿까지 多樣하나 一般的으로 急性 腎不全은 乏尿를 나타낸다. 그러나 gentamicin으로 誘發되는 急性 腎不全은 非乏尿性 腎不全인 바 이는 尿濃縮能力의 減少로 尿量이 增加되는 것이 特徵적인 所見이며 또 急性 腎不全 患者의 代謝均衡은 顯著하게 消耗적인 것으로 合成보다는 異化作用이 優勢한 편이다. 結果적으로 溶質이 濃縮되지 않은 等張尿로 排泄될 수 있다. 또한 急性 腎不全의 回復期에는 一般的으로 尿量이 매일 增加하여 일정기간의 多尿期를 거치게 되는데 이는 細尿管의 尿 濃縮力의 回

復이 늦게 이루어지는데 起因하고 부수적으로 乏尿期때 蓄積되었던 溶質들의 排泄에 따른 滲透性 利尿 및 貯溜되고 剩餘되었던 水分의 排泄이 原因이 되게 된다³⁾.

本 實驗에서 Urine Volume은 12日에 大戟群에서 對照群에 比하여 有意한($P < 0.05$) 增加를 나타내었다. 그리고 本 實驗에서 Intake water는 對照群과 實驗群은 별다른 差異를 보이지 않았다. 이는 結論적으로 intake water와 urine volume의 變化를 同時に 考慮하여 볼 때 大戟의 利尿 效果를 認定할 수 있었다.

尿의 H^+ 排泄, 즉 尿의 酸化는 한마디로 말하여 細尿管에서 Na^+ 과의 交換으로 일어난다. 細尿管 細胞 內的 酵素인 炭酸脫水酵素(carbonic anhydrase)에 依하여 물과 CO_2 는 炭酸이 되고 이것이 解離되어 H^+ 이 生成된다. 細尿管 上皮細胞 內的 H^+ 은 絲絨體 濾液에 있는 여러가지 sodium鹽과 反應하여 Na^+ 과 交換된다. 이와 같이 H^+ 과의 交換으로 遊離된 Na^+ 은 細尿管 細胞 內에 있는 HCO_3^- 와 結合하여 血中으로 되돌아간다. 이 H^+ 과 Na^+ 의 交換은 aldosterone에 依해 調節되고 있다. 尿의 pH는 腎臟의 酸鹽基平衡 調節能力, 代謝狀態, 食餌, 疾病, 投與藥物 등을 반영한다. 그러므로 尿의 pH를 全體 化學檢査와 연관지어 보면 患者의 酸鹽基 平衡狀態에 대해 有用한 情報를 얻을 수 있다. pH減少(酸化)는 甚한 泄瀉, 脫水, 高熱 등에서 觀察되며, pH增加(알칼리化)는 腎臟疾患, 甚한 嘔吐, 呼吸性 알칼리症 때 觀察된다³⁾. 本 實驗에서 尿 pH는 大戟群에서 6日과 12日에 對照群에 比較하여 減少하였으나 有意性은 없었다.

尿의 稀釋과 濃縮力의 評價에는 溶質의 分子 濃度(解離할 경우에는 이온濃度)에 비례하는 滲透壓이 가장 適合하지만, 종래부터 比重이 測定되어 왔다. 尿는 食鹽과 尿素를 主成分으로 하는 多成分系의 混合溶液인데 病的인 尿에는 蛋白이나 糖 等도 含有되기 때문에 滲透壓과 比重 및 屈折率의 相互關係가 檢體에 依해 상당한 變動을 일으키지만 一般的으로는 3者의 相互關係가 比較의 良好하므로 尿의 濃縮 및 稀釋 狀態의 判定은 比重 測定으로 代用되는 예가 많다. 尿量과 比重은 健康人에 있어서는 항상 反比例하고, 尿色 濃도와 比重은 正比例한다. 例外로서 糖尿에 있어서는 尿량이 많고 尿色 濃도가 낮음에도 不拘하고 比重이 높으며, 또 腎機能 不全에 있어서는 尿량이 減少됨에도 不拘하고 尿色 濃도와 比重이 낮다¹⁹⁾. 低 比重 尿일 때는 絲絨體 腎炎, 腎盂腎炎을 疑心해야 하며, 高 比重 尿일 때는 糖尿病, 副腎機能不全症(adrenal insufficiency), 肝疾患, 鬱血性 心不全을 疑心해야 하며, 脫水, 嘔吐, 泄瀉 때도 高 比重 尿가 나올 수 있다³⁾. 本 實驗에서 大戟群의 尿 比重은 12日에 對照群에 比하여 減少하는 傾向을 나타내었다. 이것은 intake water와 urine volume을 동시에 고려해 볼 때 大戟이 實驗動物의 腎損傷을 惡化시켜 腎臟에서의 尿의 濃縮 能力을 減少시킨 것이라고 思慮된다.

以上の 結果를 綜合해보면 gentamicin sulfate로 誘發된 急性 腎不全 白鼠에서 修治의 過程을 거치지 않은 大戟은 血清中 creatinine, GOT, GPT를 有意하게 增加시켰으며 血清中 Na^+ 와 K^+ 를 減少시키는 傾向을, BUN은 增加시

키는 傾向을 보였다. 그리고 尿量을 有意하게 增加시켰으며, 血尿와 蛋白尿는 對照群에 比해 實驗群에서 若干의 惡化가 觀察되었다. 또한 尿中 Na^+ , Cl^- 値는 增加하는 傾向이 있었으며, 尿의 比重과 尿中 pH는 減少하는 傾向이 있었다.

以上으로 미루어 보아 修治하지 않은 大戟은 gentamicin sulfate로 誘發된 白鼠의 急性腎不全에서 利尿效果는 認定되지만 絲絨體 濾過能과 細尿管 再吸收機能의 低下를 招來하여 腎機能을 部分的으로 惡化시킨 것으로 思慮된다.

V. 結 論

大戟이 gentamicin sulfate로 誘發된 白鼠의 急性 腎不全에 미치는 效果를 규명하기 위하여 血清中 creatinine, BUN, GOT, GPT의 活性度, 總蛋白量, 血清中 Na^+ , Cl^- , K^+ 와 尿中の Na^+ , Cl^- , K^+ , 蛋白尿, 血尿, pH, 比重, 尿量, 水分攝取量을 測定한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 血清中 creatinine, GOT 및 GPT値는 有意하게 增加되었으며, BUN은 增加하는 傾向을 보였고, 그리고 Na^+ 와 K^+ 는 減少하는 傾向을 보였다.

2. 尿量은 有意하게 增加하였고, 血尿와 蛋白尿는 多少 惡化되었으며, 尿中 Na^+ , Cl^- 値는 增加하는 傾向을 보였으나, 尿의 比重과 尿中 pH는 多少 減少하는 傾向을 보였다.

以上の 實驗結果를 綜合하여 볼 때 修治하

지 않은 大戟은 gentamicin sulfate로 誘發된 急性 腎不全에서 利尿效果는 認定되지만 絲毯體 濾過機能과 細尿管 再吸收機能의 低下를 招來하여 腎機能을 部分的으로 惡化 시켰던 것으로 思慮되었다. 따라서 修治하지 않은 大戟의 煎湯液을 應用할 때는 腎疾患에 慎重하게 使用해야 하며, 앞으로 大戟의 毒性 減少를 위한 修治法의 研究와 더불어 여러 方法의 修治를 施行한 大戟에 對한 繼續的인 研究가 必要하리라 思慮된다.

參 考 文 獻

1. 高聖健 : 泌尿器科學, 大韓敎科書株式會社, 서울, pp.29~31, 1981.
2. 金定濟 : 東洋醫學診療要鑑, 東洋醫學研究院, 서울, pp.667~671, 1974.
3. 杜鎬京 : 東醫腎系學, 東洋醫學研究院, 서울, pp.514~527, 1991.
4. 서울대학교 醫科大學 편 : 腎臟學 改訂版, 서울, 서울대학교 出版部, pp.155~162, 211~217, 1990.
5. 이귀녕 外 : 임상병리파일, 의학문화사, 서울, pp.73~75, 77~78, 228~231, 249~252, 257~264, 572~573, 577~579, 942~945, 1990.
6. 李文鎬 外 : 內科學 上, 學林社, 서울, pp.1218~1250, 1986.
7. 이삼열, 정윤섭 : 임상병리검사법(3판), 연세대학교출판부, 서울, pp.35~41, 52~53, 191~196, 202~207, 223~225, 244~246, 250~252, 1984.
8. 李尙仁 : 本草學, 의약사, 서울, pp.314~316, 1975.
9. 李尙仁, 安德均外 : 漢藥臨床應用, 成輔社, 서울, pp.93~94, 1982.
10. 李泰浩 : 鄉藥集成方, 券七十九, 杏林出版社, 서울, p.629, 1977.
11. 鄭普燮, 辛民敎 : 圖解 鄉藥(生藥)大辭典, 永林社, 서울, p.764, 1990.
12. 許浚 : 東醫寶鑑, 南山堂, 서울, p.734, 1986.
13. 鄭정렬 : 商陸煎湯液이 Gentamicin sulfate로 誘發된 白鼠의 急性 腎不全에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院, 서울, 1992.
14. 韓陽熙 : 甘遂煎湯液이 Gentamicin sulfate로 誘發된 白鼠의 急性 腎不全에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院, 서울, 1992.
15. 姜聲貴 : 腎臟疾患, 大韓醫學協會誌, 33(8); pp.320~326, 1990.
16. 姜英俊 : 毒性 腎臟病症, 大韓內科學會雜誌, 27(6); pp.632~640, 1984.
17. 金明宰 : 急性腎不全의 診斷과治療, 診斷과治療, 6(7); pp.784~787. 1966.
18. 이호영 : 藥劑에 의한 腎毒性, 大韓內科學會雜誌, 37(1); pp.19~20, 1989.
19. 이호영 : Aminoglycoside 抗生劑에 의하여 誘發되는 腎臟障礙 機轉에 關한 研究, 大韓內科學會雜誌, 29(4); pp.462~467, 1985.
20. 鄭鎮卓 : 임신중 금기약물에 관한 문헌적 조사, 대한한방 부인과 학회지, (1), 65 pp.1~15, 1987.
21. 陶弘景 : 名醫別錄, 人民衛生出版社, 北京, p.1215, 1986.
22. 未詳 : 神農本草經, 文光圖書有限公司, 臺北, p.226, 1982.

23. 蘇敬：新修本草，安徽科學技術出版社，安徽，p.251，1981.
24. 新文豐出版公司：新編中藥大辭典제1冊，新文豐出版公司，臺北，pp.108~110，1984.
25. 吳儀洛：本草從新，上海科學技術出版社，上海，pp.78~79，1982.
26. 王筠默 外：神農本草經校訂，吉林科學技術出版社，吉林，p.451，1988.
27. 王孝湊：歷代中藥炮制法典，江西科學技術出版社，pp.14~15，1989.
28. 王昂：本草備要，高文社，서울，pp.66~67，1984.
29. 李時珍：本草綱目，高文社，서울，pp.662~663，1980.
30. 李中梓：醫從必讀，대방출판사，서울，pp.96~101，1978.
31. 張隱庵 外：本草三家合註，성보사，서울，p.174~175，1981.
32. 趙華：中草藥中毒急救，成都，成都電訊工程學院出版社，pp.193~194，1989.
33. 中國醫學學院：中藥志 II，人民衛生出版社，北京，pp.1~4，1985.
34. 韓景菜 外：藥性賦，河南科學技術出版社，河南，p.92，1988.
35. 黃宮繡：本草求真，人民衛生出版社，北京，p.159，1987.
36. 金井泉，金正正光：臨床檢查法提要，高文社，서울，pp.95~99,104~110,37~139,386~392,404~412,423~427,489~496,524~533，1986.
37. 赤松金芳：新訂和漢藥，醫齒藥出版株式會社，東京，p.283，1970.
38. Chaney Al.,Marbach EP. : Modified reagents for Determination of Urea and Ammonia, Clin.Chem., 8:130, 1962.
39. Fawceww TK.: A Rapid and Precise Method for the Determination of Urea, J.Clin, J.Clin.Patol., 13:156, 1960.
40. Jacques Wallach : Interpretation of Diagnostic Tests, Little, Brown and Company, Boston, pp.523~525, 1986.