

## K<sup>+</sup> Channel 개방제인 SKP-450의 신장작용

고석태\* · 김미형  
조선대학교 약학대학 약물학교실

### Renal Action of SKP-450, K<sup>+</sup> Channel Opener, in Dog

Suk Tai Ko\* and Mi Hyoung Kim

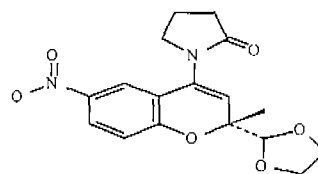
Dept. of Pharmacology, College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju, 501-759, Korea

(Received January 31, 2000; accepted March 2, 2000)

**Abstract**—SKP-450 which is K<sup>+</sup> channel opener, when given into duodenum, exhibited the decline of urine flow accompanied with the decrease of glomerular filtration rates (GFR), renal plasma flow (RPF), Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> excreted in the urine (E<sub>Na</sub>, E<sub>K</sub>) and the increase of K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> ratios, and then appeared the significant fall of mean arterial pressure (MAP) and unchanges of reabsorption rates of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> in renal tubules (R<sub>Na</sub>, R<sub>K</sub>). SKP-450 injected into the vein elicited the decline of urine flow along with the reduction of E<sub>Na</sub>, E<sub>K</sub>, and the increase of R<sub>Na</sub>, R<sub>K</sub> and K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> ratios. SKP-450 administered into a renal artery produced diuretic action along with the increase of E<sub>Na</sub>, E<sub>K</sub> and the decrease of R<sub>Na</sub>, R<sub>K</sub> in experimental kidney, whereas produced the same aspect to intravenous SKP-450 in the control kidney. Above results suggest that SKP-450 possess both diuretic action in the kidney and central antidiuretic action in dog.

**Keywords** □ SKP-450, diuretic and antidiuretic action, dog

K<sup>+</sup> 채널 개방제는 평활근을 비롯한 체장세포, 심장신경, 골격근 등에 있는 것으로 알려진 K<sup>+</sup> 채널을 개방하는 약물을 뜻한다. 이 K<sup>+</sup> 채널 개방제는 ATP-sensitive K<sup>+</sup> 채널(K<sub>ATP</sub>)를 개방하여 생체내 여러 가지 작용을 나타낸다(김 등, 1994; 정 등, 1997; Cook, 1988; Quast and Cook, 1989; Gopalakrishnan 등, 1993). 정상 상태에서는 세포내에 충분한 ATP로 인하여 K<sub>ATP</sub>는 닫혀진 상태로 존재하다가 저산소증 상태나 K<sup>+</sup> 채널 개방제에 의하여 이 K<sup>+</sup>채널이 개방되면 평활근막을 통하여 K<sup>+</sup> 이온이 세포 밖으로 유출되어 과분극을 일으키고 이 결과 세포막내외의 전압차 의존적인 Ca<sup>2+</sup> 채널을 통한 Ca<sup>2+</sup> 이온의 유입이 억제되어 평활근이 이완되고 이에 따라 혈압은 강하된다(정 등, 1997; Evans and Stemp, 1991; Quast, 1993). SKP450은 한국화학연구소에서 합성한 물질로써 강력한 혈압강하 효과와 기니아피프 기관지의 확장작용을 나타낸다는 사실이 알려졌고 이 확장작용은 K<sub>ATP</sub>에 선택적으로 작용한 결과임이 patch clamp 방법으로 확인되었다(정 등, 1997; Kwang 등, 1995; Jung 등, 1996). 또한 SKP-450은 흰쥐의 대동맥에서 이완작용을 나타내는데 이것도 K<sub>ATP</sub>의 개방과 관련이 있는 것으로 보고되었다(정 등, 1997). 또한 SKP-450은 선천성 고혈압쥐(SHR)의 혈압을



M.W. : 346 M.F. : C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

**Fig. 1.** Structure of SKP-450.

강하시키고 심박수의 증가를 나타내었다(Seo 등, 1997). K<sub>ATP</sub>는 포유 및 양서 동물의 신장 상피세포에서도 확인되었다(Wang 등, 1992), 특히 포유동물의 신장에서는 Henle's loop의 상행각과 집합관 세포의 선단막에 존재함이 보고된 바 있다(Clark 등, 1993). 따라서 K<sub>ATP</sub> 개방제로 알려진 SKP-450(정 등, 1997; Kwang 등, 1995; Jang 등, 1996)의 신장기능에 대한 영향을 검토하기 위하여 개를 이용하여 본 실험을 시행하였다.

#### 실험방법

#### 재료

약물은 SKP-450(선경인더스트리, Korea), creatinine anhydrous(Sigma, USA), P-aminohippuric acid(Sigma, USA), pentobarbital sodium(Entobar<sup>®</sup>, 한림제약) 등으로 pentobarbital

\*To whom correspondence should be addressed.

sodium은 Entobar 주사제를 그대로, SKP-450은 polyethylene glycol 400(PEG)에 용해한 후 5% PEG-0.9% saline이 되도록 희석하여 사용하였다. 기타약물은 0.9% saline에 용해시켜 사용하였으며 실험동물은 체중 10~15 kg의 자웅 잡견을 사용하였으나 발정기상태에 있거나 잉태중인 암컷은 제외하였다.

사용기기는 peristaltic pump(Tokyo Rikakikai, Japan), spectrophotometer(Shimadzu, Japan), osmometer (Advanced, USA), flame photometer(Ciba-Corning, England), physiograph(Grass, USA), thermister thermometer(Cole-Parmer, USA), centrifuge(Vision Scientific, Korea) 등이었다.

## 방법

실험동물(개)은 실험전일부터 절식시켰으나 물은 자유로이 취하도록 하였다. 마취는 pentobarbital sodium을 35.0 mg/kg, i.v.로 투여하였으며 필요에 따라 추가 투여하였다. 마취전 수도수 약 500 ml를 stomach tube를 이용하여 경구투여 하였다. 마취된 개는 동물 고정대에 배위로 고정하고 호흡을 용이하게 하기 위하여 endotracheal tube를 기도내에 삽입하여 고정하였다. 주입액은 상지정맥내에 peristaltic pump를 이용하여 주입하였다. 집뇨는 마취된 개를 정중절개로 개복하고 양측수뇨관에 적당한 크기의 polyethylene(PE)관을 삽입 후 고정하여 시행하였다. 실험약물(SKP-450)의 투여는 십이지장내에 투여(i.d)하는 경우, 미리 개를 우측 절개하여 주사하기 편리한 상태로 준비하여 놓은 십이지장내에 주사기를 이용하여 bolus로 투여하였다. 정맥내 투여는 주입액을 주입하는 상지정맥을 이용하였고 한쪽 신동맥에 약물을 투여하는 경우는 양측 수뇨관에 P.E.관을 삽입한 후 고정하여 뇨를 따로 모으도록 하고 개를 좌측위로 재고정한 후 좌측절개로 좌측 신동맥을 노출시킨 다음 infusion pump에 P.E. 관으로 연결한 낚시모양으로 구부린 23 gage 주사침을 신동맥내로 천자하여 18 ml/hr의 속도로 생리식염수를 주입하여 주사침이 막히지 않도록 하였다가 약액과 교환하여 주입하거나 주사기를 이용하여 bolus로 주사하였다. Clearance 물질인 creatinine과 P-aminohippuric acid(PAH)는 일정한 농도에 일시에 도달하도록 초회량(creatinine=500 mg/kg, PAH=6 mg/kg)을 정맥내에 투여한 후 곧이어 뇨중에 배설되는 양만큼 주입액을 첨가하여 혈중농도가 일정하게 유지되도록 하였다. 채혈은 매 clearance 중간기에 한쪽대퇴동맥내에 heparine-saline으로 채워서 삽입한 후 고정된 PE관을 이용하여 시행하였고, 채혈한 혈액은 곧 원심분리하여 분리한 혈장을 냉장고에 보관하였다가 뇨와 함께 분석에 사용하였다. 사구체여과율은 creatinine clearance로, 신혈류량은 PAH의 clearance를 구하여 측정하였고 혈압 변동은 다른쪽대퇴동맥에 pressure transducer를 연결하여 physio-

graph 상에 기록하여 측정하였다. 동물의 체온유지를 위하여 실험시작부터 끝날 때까지 백열등을 조사하였으며 이때 체온상태는 thermister thermometer를 이용하여 측정, 관찰하였다. Clearance 물질인 creatinine과 PAH의 분석은 각각 Philips 방법(Phillips, 1944)과 Smith 등의 방법(Smith 등, 1945)에 의하였으며 Na<sup>+</sup>과 K<sup>+</sup>는 flame photometer로, osmolarity는 osmometer로 측정하였다. 통계적 유의성 검토는 대조치로 부터의 변화를 Student paried "t" test (Snedocor and Cochran, 1980)로 하였다.

## 실험결과

### 십이지장내에 투여한 SKP-450의 신장작용

0.9% saline 일정량을 개의 정맥내에 peristaltic pump를 이용하여 주입하여 뇨량이 일정하게 되었을 때 20분간의 대조기 후에 십이지장내에 주사기를 이용하여 SKP-450을 bolus로 투여하였다.

Table I은 SKP-450, 10.0 µg/kg, i.d.로 투여한 실험의 대표적인 한 예이다. 뇨량을 보면 대조치 2.80 ml/min에서 SKP-450, 10.0 µg/kg을 십이지장내에 투여하였을 때 제I기의 뇨량은 1.60 ml/min였고 제II기와 제III기는 각각 1.95 및 2.10 ml/min였으며 제IV는 2.67 ml/min였다. 이때의 신장기능의 변화를 보면 사구체 여과율(GFR)과 신혈류량(RPF)이 제III기까지 감소현상이 나타났으나 제IV기에서는 대조치 GFR 48.0 ml/min과 RPF 108.0 ml/min에 비하여 별다른 차이가 없었다. 나아가 뇨중 Na<sup>+</sup> 배설량(E<sub>Na</sub>)은 제IV기까지 감소현상을 나타내었다. 또한 혈압도 대조치에 비하여 제III기까지 감소하였다. 뇨중 K<sup>+</sup>의 배설량(E<sub>K</sub>)은 제IV기까지 감소하였다.

Table II는 SKP-450을 10.0 µg/kg, i.d.로 투여한 실험 7예를 종합하여 통계 처리한 것이다. Table II에서 나타난 바와 같이 SKP-450을 투여한 후 제I기와 제II기에서 뇨량은 각각 1.61±0.21(Mean±S.E.) 및 1.65±0.24 ml/min로써 대조치 2.33±0.26 ml/min에 비하여 유의적인 감소를 나타내었다. GFR과 RPF는 다 같이 제I기에서만 유의적인 감소가 있었고 여과분율(FF)은 별다른 차이가 없었으며 E<sub>Na</sub>는 제II기 까지, E<sub>K</sub>는 제I기에서만 감소하였다. 또한 K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> 비는 제III기까지 유의적인 증가가 있었다. 이때의 혈압(MAP)는 대조치 118.1±3.73 mmHg에서 SKP-450 투여 후 제I기에서 제III기까지 각각 102.4±5.73, 103.2±5.92와 106.3±4.76 mmHg로 유의적인 저하현상이 나타났다.

Table III은 MAP, 뇨량 및 신장기능의 parameter간의 상관관계를 검토한 것이다. 여기에서 나타난바와 같이 MAP의 변화와 뇨량 및 신장기능의 parameter간에는 밀접한 관련성이 있음을 나타내었다.

**Table I.** Protocol of an experiment showing the effect of SKP-450 administered intraduodenally on renal function in dog

Femal dog 12.0 kg, fasted overnight.  
 8:10, Administration of top water (500 ml), p.o.  
 8:30, Anesthesia with pentobarbital sodium (35 mg/kg, i.v.). Trachea intubated.  
 8:40, Infusion of 0.9% NaCl solution into a proleg's vein with a speed 11 ml/min.  
 Both ureters catheterized for collection of urine and a femoral artery cannulated for blood sampling, other femoral artery cannulated for measuring of blood pressure.  
 10:20, Prime injection of 600 mg creatinine and 72.0 mg PAH, the infusion switched to a solution containing 2.4 g creatinine, 324.0 mg PAH and 9g NaCl in a liter with a speed 5 ml/min  
 11:40, Collection of urine began.

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF (ml/min)	C <sub>osm</sub> (ml/min)	C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	E <sub>Na</sub> (μEq/min)	R <sub>Na</sub> (%)	E <sub>K</sub> (μEq/min)	R <sub>K</sub> (%)	K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup> (%)	MAP (mmHg)
-20-0	2.80	48.0	108.0	2.95	-0.15	243.9	96.6	83.4	65.3	34.2	136
SKP-450, 10.0 μg/kg, i.d.											
0-20	1.60	32.2	67.7	1.83	-0.23	149.6	96.9	64.6	50.9	43.2	124
20-40	1.95	39.0	82.1	2.16	-0.21	164.8	96.6	67.0	55.4	40.7	128
40-60	2.10	37.6	94.5	2.11	-0.01	178.5	96.8	71.4	62.0	40.0	124
60-90	2.67	43.0	102.3	2.26	-0.41	204.3	96.8	76.9	73.5	37.6	134

Abbreviations: Vol: Urine flow rate. GFR: Glomerular filtration rate calculated by creatinine clearance. RPF: Renal plasma flow calculated by p-aminohippuric acid clearance. C<sub>osm</sub> and C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>: Clearance of osmolar substance and free water, resp. E<sub>Na</sub> and E<sub>K</sub>: Amount 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. K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup>: Ration of potassium against isodium. MAP represents mean arterial pressure as calculated from (diastolic pressure/3 pulse pressure). SKP-450 was given intraduodenally (i.d.) at 0 time

**Table II.** Effect of SKP-450 (10.0 μg/kg) administered intraduodenally on renal function in dog

Parameters	Control	I (0~20)	II (20~40)	III (40~60)	IV (60~90)
Vol (ml/min)	2.33 ± 0.26	1.61 ± 0.21 <sup>o</sup>	1.65 ± 0.24 <sup>o</sup>	2.00 ± 0.22	2.43 ± 0.22
GFR (ml/min)	44.5 ± 2.51	37.5 ± 3.21 <sup>o</sup>	46.3 ± 2.38	45.3 ± 2.84	46.1 ± 2.97
RPF (ml/min)	85.7 ± 4.00	72.4 ± 6.68 <sup>o</sup>	83.0 ± 3.53	83.1 ± 5.20	83.9 ± 5.45
FF (%)	51.9 ± 2.67	51.8 ± 4.61	55.8 ± 2.62	54.5 ± 2.30	54.9 ± 3.49
C <sub>osm</sub> (ml/min)	2.69 ± 0.22	1.83 ± 0.18 <sup>o</sup>	2.06 ± 0.17	2.33 ± 0.16	2.68 ± 0.16
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	-0.37 ± 0.13	-0.23 ± 0.10	-0.41 ± 0.11	-0.33 ± 0.10	-0.26 ± 0.14
E <sub>Na</sub> (Eq/min)	193.5 ± 18.50	124.1 ± 14.65	140.1 ± 15.20 <sup>o</sup>	167.9 ± 14.55	196.8 ± 14.85
R <sub>Na</sub> (%)	97.1 ± 0.59	97.6 ± 0.45	97.8 ± 0.55	97.4 ± 0.52	96.9 ± 0.56
E <sub>K</sub> (μEq/min)	53.0 ± 4.69	40.0 ± 4.15 <sup>o</sup>	56.0 ± 3.85	55.9 ± 3.25	57.4 ± 3.83
R <sub>K</sub> (%)	75.7 ± 4.41	75.5 ± 4.43	73.9 ± 4.84	73.3 ± 4.51	75.5 ± 3.24
K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup> (%)	27.4 ± 2.88	32.2 ± 3.03	40.0 ± 3.70*	33.3 ± 2.04*	29.2 ± 1.91
MAP (mmHg)	118.1 ± 3.73	102.4 ± 5.73 <sup>o</sup>	103.2 ± 5.92 <sup>o</sup>	106.3 ± 4.76 <sup>o</sup>	111.8 ± 4.73

Mean ± S.E. from 7 experiments. Abbreviations as shown in Table I. Significant increase from corresponding control value was marked with asterisks(\*) and significant decrease with open circle(o). SKP 450 was given at 0 time (min). FF: Filtration fraction (GFR/RPF × 100).

Table IV는 SKP-450을 30.0 μg/kg, i.d. 로 투여한 실험은 5예를 종합 처리한 것이다. 뇨량의 경우 제IV기까지, GFR는 제III기까지, RPF, E<sub>Na</sub> 및 MAP는 제IV기까지, E<sub>K</sub>는 제II기까지 유의적인 감소현상이 나타났으며, K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> 비는 제IV기까지 유의적인 증가를 나타내었다. 뇨량은 1.08 ± 0.20 ml/min의 대조치에서 SKP-450을 30.0 μg/kg, i.d.

로 투여한 후 제 I기에서 제IV기까지 각각 0.32 ± 0.07, 0.29 ± 0.05, 0.54 ± 0.11, 0.79 ± 0.18 ml/min로서 뇨량의 감소 현상을 나타냈을 뿐 아니라 통계적인 유의성도 나타내었다. 이때 신장기능의 변화를 관찰하면 GFR과 RPF는 각각 대조치 51.6 ± 3.91 ml/min 과 110.0 ± 8.43 ml/min에서 제IV기까지 다같이 유의적인 감소현상을 나타내었다.

**Table III.** Relationships between changes of various parameters of renal function after administration of SKP-450

Parameters	b	a	r	p	Parameters	b	a	r	p
Vol : B.P.	7.35	93.15	0.88	<0.01	GFR : E <sub>K</sub>	2.57	-58.66	0.95	<0.001
Vol : GFR	3.89	35.97	0.82	<0.01	RPF : B.P.	0.52	65.79	0.81	<0.01
Vol : RPF	12.33	57.51	0.95	<0.001	RPF : E <sub>Na</sub>	7.35	-434.17	0.95	<0.001
Vol : E <sub>Na</sub>	100.06	-35.79	0.99	<0.001	RPF : E <sub>K</sub>	0.95	-25.85	0.97	<0.001
Vol : R <sub>Na</sub>	11.81	28.93	0.92	<0.001	E <sub>Na</sub> : B.P.	0.07	96.10	0.87	<0.01
Vol : E <sub>K</sub>	-1.55	100.47	-0.97	<0.05	E <sub>Na</sub> : E <sub>K</sub>	0.12	32.90	0.93	<0.001
GFR : B.P.	1.29	52.91	0.74	<0.05	E <sub>Na</sub> : R <sub>Na</sub>	-0.02	99.94	-0.97	<0.05
GFR : RPF	2.37	-19.46	0.86	<0.01	E <sub>K</sub> : B.P.	0.50	82.72	0.76	<0.02
GFR : E <sub>Na</sub>	17.72	-592.16	0.84	<0.01	E <sub>K</sub> : R <sub>K</sub>	-0.11	102.93	-0.87	<0.05

b, a.=from the regression equation. Y=bx+a. r=correlation coefficient. p=probability.

Data from Table II.

**Table IV.** Effect of SKP-450 (30.0 µg/kg) administered intraduodenally on renal function in dog

Parameters	Control	I (0~20)	II (20~40)	III (40~60)	IV (60~90)
Vol (ml/min)	1.08 ± 0.20	0.29 ± 0.05°	0.32 ± 0.07°	0.54 ± 0.11°	0.79 ± 0.18°
GFR (ml/min)	51.6 ± 3.91	23.5 ± 2.09°	42.7 ± 3.38°	42.9 ± 3.82	46.0 ± 3.99
RPF (ml/min)	110.0 ± 8.43	47.2 ± 2.38°	79.1 ± 9.59°	79.7 ± 6.87°	79.4 ± 2.34°
C <sub>osm</sub> (ml/min)	1.87 ± 0.27	0.56 ± 0.10°	0.68 ± 0.10°	0.98 ± 0.16°	1.29 ± 0.23
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	-0.78 ± 0.14	-0.24 ± 0.07*	-0.39 ± 0.06*	-0.44 ± 0.06	-0.50 ± 0.06
E <sub>Na</sub> (µEq/min)	132.1 ± 6.37	36.4 ± 4.93°	37.1 ± 3.45°	69.5 ± 7.10°	96.9 ± 5.75°
R <sub>Na</sub> (%)	98.3 ± 0.83	98.9 ± 0.51	99.5 ± 0.20	98.9 ± 0.57	98.0 ± 0.77
E <sub>K</sub> (µEq/min)	38.3 ± 2.50	13.7 ± 1.43°	17.1 ± 2.27°	33.7 ± 2.03	34.4 ± 2.46
R <sub>K</sub> (%)	82.6 ± 5.51	87.5 ± 4.58	88.2 ± 3.93	85.4 ± 5.28	84.2 ± 5.65
K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup> (%)	29.0 ± 2.38	37.6 ± 2.12*	46.0 ± 3.34*	48.5 ± 3.50*	35.5 ± 3.46*
MAP (mmHg)	113.1 ± 6.13	76.7 ± 6.45°	78.5 ± 6.25°	85.4 ± 5.05°	95.8 ± 4.66°

Mean ± S.E. from 5 experiments. Abbreviations as shown in Table I. and II.

**Table V.** An experiment showing the effect of SKP-450 (100.0 µg/kg) administered intraduodenally on renal function in dog

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF (ml/min)	C <sub>osm</sub> (ml/min)	C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	E <sub>Na</sub> (µEq/min)	R <sub>Na</sub> (%)	E <sub>K</sub> (µEq/min)	R <sub>K</sub> (%)	K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup> (%)	MAP (mmHg)
-20-0	1.95	63.6	197.4	3.82	-1.87	252.7	97.4	58.1	81.7	23.0	126.0
SKP-450, 100.0 µg/kg, i.d.											
0-20	0.30	17.2	44.1	0.61	-0.31	46.5	98.2	13.4	84.4	28.8	79.0
20-40	0.07	18.6	37.6	0.10	-0.03	4.02	99.9	1.79	98.1	44.5	60.0
40-60	0.20	34.1	121.1	0.42	-0.22	22.5	99.6	17.0	90.0	75.5	78.0
60-90	0.60	56.7	127.0	1.44	-0.84	99.5	98.8	52.3	81.6	52.6	90.0
90-120	0.60	55.8	114.1	1.50	-0.90	114.8	98.6	44.6	84.0	38.9	101.0

Data from Expt. No. 843. Legends are the same as in Table I.

E<sub>Na</sub>의 경우 대조치 132.1±6.37 µEq/min 에 SKP-450 투여 후 제I기에서 제IV기까지 각각 36.4±4.93, 37.1±3.45, 69.5 ± 7.10 및 96.9±5.75 µEq/min로 유의적인 감소를 나타내었다. 또한 MAP는 제I기에서 제IV기까지 각각 76.7±6.45, 78.5±6.25, 85.4±5.05 및 95.8±4.66 mmHg로 대조치 113.1±6.13 mmHg에 비하여 유의적인 하강을 나타냈으며,

K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> 비는 다 같이 유의적인 증가를 나타내었다.

Table V는 SKP-450을 100.0 µg/kg, i.d.로 투여한 실험 3예 중 대표적인 1예를 나타낸 것이다. 뇨량의 경우 1.95 ml/min의 대조치에서 SKP-450 투여 후 제IV기까지 각각 0.30, 0.07, 0.20 및 0.60 ml/min으로 현저한 감소와 더불어 GFR 및 RPF의 뚜렷한 감소, C<sub>osm</sub>의 감소,

**Table VI.** Effect of SKP-450 (1.0 µg/kg) administered intravenously on renal function in dog

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF (ml/min)	C <sub>osm</sub> (ml/min)	C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	E <sub>Na</sub> (µEq/min)	R <sub>Na</sub> (%)	E <sub>K</sub> (µEq/min)	R <sub>K</sub> (%)	K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup> (%)	MAP (mmHg)
-20-0	3.13 ± 0.18	52.3 ± 2.02	90.1 ± 6.81	4.19 ± 0.16	-1.06 ± 0.20	326.2 ± 22.12	95.9 ± 0.29	63.7 ± 7.77	77.0 ± 4.96	19.5 ± 1.78	107.0 ± 6.71
SKP-450, 1.0 µg/kg, i.v.											
0-10	2.55 ± 0.17	52.2 ± 4.25	93.61 ± 1.95	3.65 ± 0.25	-1.10 ± 0.17	295.9 ± 23.40	96.3 ± 0.40	70.0 ± 12.56*	75.2 ± 7.66°	23.7 ± 2.42	104.0 ± 8.05
10-20	1.80 ± 0.19°	54.0 ± 4.43	96.1 ± 10.27	2.95 ± 0.19°	-1.15 ± 0.16	233.5 ± 24.61°	97.2 ± 0.47*	66.2 ± 12.66	77.7 ± 7.49	28.4 ± 2.62*	104.0 ± 8.05
20-30	1.55 ± 0.16°	49.8 ± 3.28	97.2 ± 13.77	2.78 ± 0.14°	-1.19 ± 0.14	208.7 ± 21.51°	97.2 ± 0.53*	59.6 ± 10.28	77.7 ± 6.54	28.6 ± 2.47*	106.0 ± 4.47

Mean ± S.E. from 6 experiments. Legends are the same as in Table I. and II.

**Table VII.** Effect of SKP-450 (3.0 µg/kg) administered intravenously on renal function in dog

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF (ml/min)	C <sub>osm</sub> (ml/min)	C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> (ml/min)	E <sub>Na</sub> (Eq/min)	R <sub>Na</sub> (%)	E <sub>K</sub> (Eq/min)	R <sub>K</sub> (%)	K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup> (%)	MAP (mmHg)
-20-0	3.13 ± 0.18	52.3 ± 2.02	90.1 ± 6.81	4.19 ± 0.16	-1.06 ± 0.20	326.2 ± 22.12	95.9 ± 0.29	63.7 ± 7.77	77.0 ± 4.96	19.5 ± 1.78	107.0 ± 6.71
SKP-450, 3.0 µg/kg, i.v.											
0-10	1.09 ± 0.23°	39.8 ± 4.12°	69.9 ± 8.79°	1.76 ± 0.15°	-0.68 ± 0.16	146.4 ± 15.09°	97.5 ± 0.66*	45.2 ± 9.57°	80.7 ± 5.96*	30.9 ± 2.22*	92.0 ± 16.55
10-20	1.15 ± 0.24°	47.2 ± 3.54	84.3 ± 7.49	2.00 ± 0.16°	-0.85 ± 0.16	159.3 ± 16.56°	98.2 ± 0.63*	50.3 ± 8.56°	82.1 ± 5.20*	31.6 ± 2.48*	100.5 ± 12.75
20-30	1.31 ± 0.18°	53.8 ± 3.06	91.1 ± 9.70	2.52 ± 0.19°	-1.21 ± 0.07	183.3 ± 12.03°	97.7 ± 0.52*	53.4 ± 5.79°	80.3 ± 4.32*	29.1 ± 2.42*	106.5 ± 10.06
30-40	1.14 ± 0.12°	47.8 ± 2.39	81.5 ± 9.95	2.20 ± 0.14°	-1.06 ± 0.08	162.3 ± 8.50°	97.8 ± 0.42*	45.0 ± 4.44°	81.9 ± 3.20*	27.7 ± 2.57*	115.5 ± 9.17

Mean ± S.E. from 6 experiments. Legends are the same as in Table I. and II.

C<sub>H<sub>2</sub>O</sub>의 증가, E<sub>Na</sub>와 E<sub>K</sub>의 감소, MAP의 하강을 나타내었고 K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> 비는 증가하였으며 R<sub>Na</sub>와 R<sub>K</sub>는 별다른 변화가 없었다.

#### 정맥내 투여한 SKP-450의 신장작용

십이지장내에 투여하였을 때 뇨량의 감소현상을 나타낸 SKP-450을 정맥내 투여하면 어떤 반응을 나타낼 것인가를 검토하기 위하여 본 실험을 시행하였다.

Table VI는 SKP-450, 1.0 µg/kg을 i.v.로 투여한 실험 6예를 종합하여 통계 처리한 것이다. 여기에서 뇨량은 3.13 ± 0.18 ml/min의 대조치에서 SKP-450, 1.0 µg/kg, i.v. 후에 제I기에 2.55 ± 0.17, 제II기에 1.80 ± 0.19, 제III기에 1.55 ± 0.16 ml/min로 유의적인 감소를 나타내었다. 이때 신장기능의 변화를 보면 신장의 혈류역학적(GFR, RPF)인 변화는 없었으며 E<sub>Na</sub>와 C<sub>osm</sub>의 유의적인 감소와 R<sub>Na</sub>의 유의적인 증가가 나타났다. 또한 K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> 비의 증가가 나타났으나 MAP는 별다른 변화를 관찰할 수 없었다.

Table VII는 SKP-450, 3.0 µg/kg을 i.v.로 투여한 실험

6예를 종합하여 통계 처리한 것이다. 여기에서도 Table VI에서 나타난 바와 같은 양상의 신장 기능변화를 나타냈으나 그 강도가 더욱 현저하였음을 관찰할 수 있었다. 뇨량의 경우 SKP-450, 3.0 µg/kg, i.v. 후 제I기에서 제IV기까지 각각 1.09 ± 0.23, 1.15 ± 0.24, 1.31 ± 0.18과 1.14 ± 0.12 ml/min로써 이 결과는 대조치 3.13 ± 0.18 ml/min에 비하여 통계적 유의성을 나타낸 결과였다. Table VI에서는 뇨량의 감소율이 평균 37.2%인데 비하여 Table VII에서의 뇨량 평균 감소율은 62.5%였다. 이때의 GFR와 RPF는 SKP-450 투여 후 제I기에서만 감소하였을 뿐 제II기부터 제IV기까지는 별다른 변화가 없었다. 또한 E<sub>Na</sub>와 E<sub>K</sub>의 감소와 더불어 R<sub>Na</sub>와 R<sub>K</sub>의 증가가 나타났고 K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> 비도 증가하였으나 MAP에서는 유의적인 변화를 관찰할 수 없었다.

#### 한쪽 신동맥내에 투여한 SKP-450의 신장작용

SKP-450의 항이뇨작용이 신장내에서의 작용인지 중추적인 작용인가를 검토하기 위하여 한쪽 신동맥에 SKP-450

**Table VIII.** Effect of SKP-450 (0.3 µg/kg) administered into a renal artery on renal function in dog

Parameters		Times	Control	0~10	10~20	20~30 (min)
Vol	(ml/min)	L	2.05 ± 0.19	2.95 ± 0.22*	2.89 ± 0.27*	2.86 ± 0.22*
		R	1.71 ± 0.22	1.76 ± 0.23	1.31 ± 0.14°	1.31 ± 0.09°
GFR	(ml/min)	L	22.2 ± 1.90	22.5 ± 1.96	23.6 ± 1.94	24.0 ± 1.98
		R	23.1 ± 1.16	23.4 ± 2.20	22.5 ± 1.87	22.8 ± 1.90
RPF	(ml/min)	L	41.5 ± 4.57	44.6 ± 5.61	46.3 ± 4.89	47.5 ± 4.25
		R	40.8 ± 6.49	44.2 ± 9.79	37.5 ± 9.97	37.9 ± 7.91
C <sub>osm</sub>	(ml/min)	L	2.39 ± 0.29	3.15 ± 0.30*	3.07 ± 0.11*	2.92 ± 0.13*
		R	2.21 ± 0.18	2.43 ± 0.26	1.82 ± 0.13°	1.89 ± 0.06°
C <sub>H2O</sub>	(ml/min)	L	-0.37 ± 0.06	-0.20 ± 0.07	-0.19 ± 0.09	-0.05 ± 0.06
		R	-0.50 ± 0.10	-0.66 ± 0.20	-0.51 ± 0.08	-0.58 ± 0.06
E <sub>Na</sub>	(µEq/min)	L	199.8 ± 16.77	260.8 ± 14.91*	273.1 ± 17.17*	269.3 ± 16.42*
		R	194.0 ± 28.39	196.3 ± 25.12	142.2 ± 12.19°	158.4 ± 16.75°
R <sub>Na</sub>	(%)	L	94.0 ± 0.25	92.2 ± 0.31	91.9 ± 1.39°	93.3 ± 0.55
		R	94.1 ± 1.06	94.2 ± 1.01	95.5 ± 0.72*	95.6 ± 0.50*
E <sub>K</sub>	(µEq/min)	L	31.4 ± 2.21	36.5 ± 3.25*	34.4 ± 2.12*	35.1 ± 1.99*
		R	30.1 ± 0.67	33.6 ± 5.66	25.0 ± 1.12°	27.3 ± 2.08
R <sub>K</sub>	(%)	L	72.4 ± 2.47	68.7 ± 3.04°	71.2 ± 1.27	71.5 ± 1.31
		R	73.6 ± 1.14	72.0 ± 2.05	77.3 ± 1.44*	77.7 ± 0.65*
K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup>	(%)	L	15.7 ± 1.55	14.0 ± 1.84	12.6 ± 2.31	13.0 ± 1.97
		R	15.5 ± 2.15	17.1 ± 2.87	17.6 ± 2.35	17.2 ± 1.73

Mean ± S.E. from 6 experiments. L : Left experimental kidney, R : Right control kidney. Legends are the same as in Table I, II.

**Table IX.** Effect of SKP-450 (1.0 µg/kg) administered into a renal artery on renal function in dog

Parameters		Times	Control	0~10	10~20	20~30	30~40 (min)
Vol	(ml/min)	L	2.05 ± 0.19	5.75 ± 0.38*	2.74 ± 0.24*	2.00 ± 0.26	1.74 ± 0.25
		R	1.71 ± 0.11	0.99 ± 0.11°	1.04 ± 0.19°	1.03 ± 0.15°	1.09 ± 0.13°
GFR	(ml/min)	L	22.2 ± 1.90	26.7 ± 2.51	22.0 ± 1.54	22.1 ± 1.62	18.9 ± 2.68
		R	23.1 ± 1.16	23.5 ± 1.46	22.9 ± 1.97	23.2 ± 1.62	23.5 ± 2.23
RPF	(ml/min)	L	41.5 ± 9.13	55.7 ± 11.2*	44.1 ± 9.43	40.9 ± 10.66	32.3 ± 13.49
		R	40.8 ± 6.49	44.0 ± 9.26	45.3 ± 7.08	45.4 ± 6.37	43.0 ± 7.26
C <sub>osm</sub>	(ml/min)	L	2.39 ± 0.29	6.05 ± 0.50*	2.9 ± 0.24*	2.35 ± 0.27	2.09 ± 0.30
		R	2.21 ± 0.18	1.51 ± 0.13°	1.52 ± 0.10°	1.56 ± 0.17°	1.64 ± 0.15°
C <sub>H2O</sub>	(ml/min)	L	-0.37 ± 0.11	0.79 ± 0.31	-0.24 ± 0.14	-0.10 ± 0.26	-0.36 ± 0.13
		R	-0.50 ± 0.10	-0.52 ± 0.04	-0.48 ± 0.03	-0.53 ± 0.05	-0.55 ± 0.08
E <sub>Na</sub>	(µEq/min)	L	199.8 ± 16.77	470.6 ± 24.24*	246.1 ± 15.31*	194.0 ± 21.88	171.2 ± 24.30
		R	194.0 ± 14.20	130.3 ± 18.14°	127.9 ± 12.77°	134.5 ± 10.98°	139.3 ± 8.19°
R <sub>Na</sub>	(%)	L	94.0 ± 0.25	88.1 ± 1.21°	92.4 ± 0.62°	94.5 ± 1.00	93.9 ± 0.54
		R	94.1 ± 1.06	96.4 ± 0.91*	96.1 ± 1.00*	95.9 ± 0.93	95.7 ± 0.85
E <sub>K</sub>	(µEq/min)	L	31.4 ± 4.42	52.8 ± 8.38*	36.2 ± 5.20	34.7 ± 6.68	32.8 ± 8.63
		R	30.1 ± 0.67	22.8 ± 4.07°	24.7 ± 3.27	28.5 ± 2.08	31.5 ± 0.98
R <sub>K</sub>	(%)	L	72.4 ± 2.47	61.6 ± 3.04°	67.3 ± 2.19	70.0 ± 4.18	64.1 ± 2.73
		R	73.6 ± 1.14	80.8 ± 2.77*	77.8 ± 3.57	74.3 ± 3.50	71.8 ± 3.15
K <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup>	(%)	L	15.7 ± 1.55	11.2 ± 1.14°	14.7 ± 0.73	17.9 ± 1.31	19.2 ± 2.03*
		R	15.5 ± 2.15	17.5 ± 2.31	19.3 ± 2.68*	21.2 ± 2.74*	22.6 ± 2.94*

Mean ± S.E. from 6 experiments. Legends are the same as in Table I, II and VIII.

을 투여한 후 SKP-450을 투여하지 않은 신장의 기능변화를 대조치로 하여 관찰하였다.

Table VIII은 한쪽 신동맥내에 SKP-450, 0.3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 bolus로 투여한 실험 6예를 종합한 것이다. 여기에서 L(left)는 SKP-450을 투여한 실험신을, R(right)은 SKP-450을 투여하지 않은 대조신을 나타낸 것이다. 뇨량의 경우 L에서는 SKP-450 투여 후 제I기에서 제III기까지 유의적인 증가현상이 나타났다. R에서는 SKP-450 투여 후 제I기에서는 별다른 변화가 없었으나 제II기와 제III기에서는 감소현상이 나타났다. 이 상태에서의 신장기능의 변화는 L에서는  $E_{\text{Na}}$ 의 증가가 제I기에서 제III기까지 나타났으나  $R_{\text{Na}}$ 는 제I기에서 제III기까지 감소하였다. R의 경우  $E_{\text{Na}}$ 는 제II기와 제III기에서 감소하였고  $R_{\text{Na}}$ 는 증가하였다.

Table IX은 한쪽 신동맥내에 SKP-450을 1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 로 증량하여 투여한 실험을 종합하여 통계 처리한 것이다. 여기에서도 Table VIII에서와 아주 비슷한 결과를 나타내었다. 뇨량의 경우, L에서는 SKP-450 투여 후 첫 번째 기에서 뚜렷한 증가가 나타났고 제II기에서 약간의 증가가 나타났으나 R의 경우, 제I기부터 뇨량의 감소현상이 나타나 제IV기까지 계속 되었다. 이때  $E_{\text{Na}}$ 는 L에서 제III기까지 증가하였으나 R에서 제IV기까지 유의적인 감소를 나타내었다.  $R_{\text{Na}}$ 는 L에서 제I기와 제II기에서 감소하였고 R에서는 제I기와 제II기에서 의의있게 증가하였으나 제III기와 제IV기에는 증가의 경향만을 나타내었다.  $C_{\text{osm}}$ 는 L은 제I기에서만 증가하였으나 R에서는 제I기부터 제IV기까지 감소하였다.  $\text{K}^+/\text{Na}^+$  비는 L에서는 별다른 변화가 없었으나 R에서 제I기를 제외하고는 제II기에서 제IV기까지 증가하였다.

## 고 찰

$\text{K}^+$  channel 개방제로 알려진 SKP-450을 십이지장내에 투여시, 뇨량의 감소와 더불어 사구체 여과율(GFR), 신장 혈류량(RPF) 및 뇨중의  $\text{Na}^+$ 과  $\text{K}^+$  배설량( $E_{\text{Na}}$ ,  $E_{\text{K}}$ )의 감소와  $\text{K}^+/\text{Na}^+$  비의 증가 및 혈압(MAP)의 유의적인 하강을 나타내었으나 신세뇨관에서의  $\text{Na}^+$ 과  $\text{K}^+$ 의 재흡수율( $R_{\text{Na}}$ ,  $R_{\text{K}}$ )는 별다른 변화가 없었다. 또한 SKP-450을 정맥내 투여시, 뇨량의 감소와 더불어  $E_{\text{Na}}$  및  $E_{\text{K}}$ 의 감소와  $R_{\text{Na}}$ 와  $R_{\text{K}}$  및  $\text{K}^+/\text{Na}^+$  비의 증가를 나타내었다. SKP-450을 한쪽 신동맥에 투여시 SKP-450을 투여한 실험신에서는 뇨량의 증가와 더불어  $E_{\text{Na}}$ 와  $E_{\text{K}}$ 의 증가 및  $R_{\text{Na}}$ 와  $R_{\text{K}}$ 의 감소를 나타내었으나 SKP-450을 투여하지 않은 대조신에서는 뇨량과  $E_{\text{Na}}$ 의 감소와  $\text{K}^+/\text{Na}^+$  비의 증가를 나타내었다. 이상의 결과로 보아 SKP-450은 중추적인 항이뇨 작용과 신장내에서의 이뇨작용을 겸유한 것으로 사료된다. SKP-450을 i.d.로 투여하였을 때 뇨량의 감소현상이 뚜렷

하게 나타났으며 이때의 신장기능의 변화를 보면 혈압(MAP)의 현저한 하강이 나타났을 뿐 아니라 사구체여과율(GFR)과 신장혈류량(RPF)의 유의적인 감소를 비롯한 뇨중  $\text{Na}^+$ 과  $\text{K}^+$  배설량( $E_{\text{Na}}$ ,  $E_{\text{K}}$ )의 감소가 나타났다. 그러나 신세뇨관에서  $\text{Na}^+$ 과  $\text{K}^+$ 의 재흡수율( $R_{\text{Na}}$ ,  $R_{\text{K}}$ )는 별다른 변화를 관찰할 수 없었다. 이런 결과를 토대로 십이지장내에 투여한 SKP-450의 항이뇨작용 기전을 검토하면 GFR과 RPF의 감소에 의한 것으로 사료된다. 이 GFR과 RPF의 감소는 MAP의 하강에 의하는 것으로 평가된다. 혈압이 신장기능에 미치는 영향을 신장 생리학적인 면에서 검토하여 보면 신장의 기능은 혈압의 어느 범위(동맥압 80~180 mmHg) 내에서는 자동조절 능력에 따라 크게 영향을 받지 않는 것으로 알려져 있다. 그러나 혈압이 60 mmHg 이하로 하강하면 RPF와 GFR의 현격한 감소로 뇨의 배출은 거의 불가능하다(Everitt, 1961). 이와는 반대로 혈압이 180 mmHg 이상으로 상승하면 혈압성 이뇨작용(pressor diuresis)이 나타나기도 한다(Selkurt, 1951). 본 실험에서 SKP-450, 30.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , i.d.(Table IV) 후 혈압은 대조치  $113.1 \pm 6.13$  mmHg에 비하여 제I기에서 제IV기까지 각각 32.2, 30.6, 24.5 및 15.3%의 감소를 나타냈다. 이때 뇨량은 대조치  $1.08 \pm 0.20$  ml/min에 비하여 SKP-450 후 제I기에서 제IV기까지 각각 73.1, 70.4, 50.0, 26.9%의 감소율을 나타내어 MAP의 하강 비율과 비례함을 확인할 수 있으며 Table III(상호관계)에서 뇨량, GFR, RPF,  $E_{\text{Na}}$ ,  $E_{\text{K}}$  등이 MAP와 밀접한 관계가 있음을 나타내었다. 결과적으로 SKP-450에 의한 MAP의 유의적인 하강이 뇨량의 감소를 나타내게 하였음이 확실하다. SKP-450의 항이뇨작용이 혈압의 하강과 밀접성을 갖는다는 또 하나의 근거는 Table I과 II에서 나타남과 같이 SKP-450 투여후 제III기와 제IV기에서 MAP가 대조치에 거의 가깝게 회복되었을 때는 뇨량의 감소현상이 나타나지 않았으나 SKP-450을 증량 투여한 실험을 종합한 Table IV와 Table V에서는 다같이 제IV기까지 MAP의 유의적인 하강이 계속됨에 따라 뇨량의 유의적인 감소현상도 제IV기까지 지속되었음을 확인할 수 있었다. 또한 SKP-450을 i.d.로 투여한 120분 후에 하강한 MAP가 대조치와 비슷한 상태로 회복되었을 때는 GFR이나 RPF의 유의적인 감소가 없어졌을 뿐 아니라  $R_{\text{Na}}$ 의 감소에 따른  $E_{\text{Na}}$ 의 증가와 더불어 뇨량의 증가현상이 나타낸다는 보고가 있었다(고, 1997). 결과적으로 SKP-450의 i.v. 후 GFR과 RPF의 저하에 의한 뇨량의 감소현상은 MAP의 하강에 깊게 관여한다고 생각된다. 그러나 항이뇨의 원인이 MAP의 하강에만 의존된다고 해석하기에는 석연치 않은 부분이 있다. 왜냐하면 Table I과 I에서 MAP의 하강정도를 검토하면 MAP의 유의적인 하강이 나타났으나 그 차이가 크지 않았을 뿐 아니라 MAP의 하강이 신장기능 자동조절 능력의 범

위(Everitt, 1961)를 벗어난 것으로는 생각되지 않았기 때문이다. 따라서 SKP-450, i.d.에 의한 항이뇨작용이 GFR와 RPF의 감소가 그 주된 원인이고 이 GFR와 RPF의 감소가 MAP 하강의 영향을 받기는 하였지만 그것이 전부라고 단정할 수는 없다. 다시 설명하면 SKP-450에 의한 GFR와 RPF의 감소는 SKP-450의 MAP 하강작용 외에 다른 영향이 미치는 것으로 생각할 수 밖에 없다. SKP-450을 정맥내에 투여한 실험(Table VI, VII)에서 관찰하면 SKP-450을 i.d.로 투여하였을 때와 같이 뇨량의 감소가 나타났으나 MAP은 물론 GFR와 RPF의 유의적인 변화는 관찰할 수 없었고  $R_{Na}$ 와  $R_K$ 의 증가,  $E_{Na}$ 와  $E_K$ 의 감소,  $K^+/Na^+$  비의 증대가 나타났다. 이는 곧 SKP-450의 뇨량의 감소현상이 MAP의 하강에 따른 GFR와 RPF의 감소로만 단정할 수 없음을 의미한다. 정맥내 SKP-450의 항이뇨기전은 humoral natriuretic factor(HNF)와 관계 가능성을 고려할 수 있다. HNF는 de Bold(de Bold 등, 1981)가 표유류 심방의 식염수 추출물을 정맥내 투여시 현저한 Na<sup>+</sup> 이뇨(natriuresis) 및 이뇨작용이 나타남을 관찰하여 이 물질을 atrial natriuretic factor(심방나트륨이노인자=ANF)라 명명하였으며 이런 인자는 뇌에도 존재하는데 이것은 BNP(brain natriuretic peptide)라고 알려져 있다(Sudoh 등, 1988). 따라서 이런 것들을 통털어 humoral natriuretic factor(HNF)라고 하는데 이것들은 다같이 신세뇨관에서의  $R_{Na}$ 의 억제에 의한  $E_{Na}$ 의 증가와 더불어 이뇨작용을 일으킬 뿐(Struthers, 1990) 아니라 또한 aldosterone과 renin의 분비 억제작용도 알려져 있다(Kook, 1987). 따라서 HNF 유리를 억제하면 aldosterone 이나 renin의 분비증대에 의하여  $R_{Na}$ 의 증가와  $E_{Na}$ 의 감소로 항이뇨작용을 야기할 수 있다. 그러나 본 실험만으로는 이러한 가능성을 확정할 수는 없다. 나아가 SKP-450의 항이뇨작용시 신장내 작용점은 원위부로 고려된다. 그 이유는  $K^+/Na^+$  비의 증대와  $C_{osm}$ 의 감소와  $C_{H_2O}$ 의 불변 등을 들 수 있다. 원위세뇨부에는 aldosterone에 의하여 작동되는 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> 교환 pump가 존재하며 이 pump의 작동이 활성화되면 Na<sup>+</sup>의 재흡수가 증대되는 것에 비례하여 K<sup>+</sup>의 배설량이 많아지게 되고  $K^+/Na^+$  비는 증대하게 된다(길, 1970). 이에 따라  $C_{osm}$ 의 감소가 나타나고  $C_{H_2O}$ 는 증가하거나 불변할 것이다(Heineman 등, 1959; Suki 등, 1965). 이런 점을 고려할 때 정맥내 투여한 SKP-450의 항이뇨작용점은 원위세뇨관으로 판정되며 이것은 aldosterone의 작용과 유사한데 이것은 SKP-450의 aldosterone과 같은 작용인지, aldosterone의 작용을 강화시키는지에 관해서는 추가 실험이 필요하다. SKP-450, 0.3 µg/kg을 한쪽 신동맥에 투여시, 투여신장에서는 이뇨작용을, 대조신에서는 투여후 제 1기부터 항이뇨작용이 나타났으며, SKP-450을 1.0 µg/kg로 증량 투여 후 곧바로 실험신에서는 이뇨작용이 나타났

으나(Table IX) 후반기에서는 그 이뇨작용이 계속되지 않았다. 이것은 한쪽 신동맥에 투여한 SKP-450이 신정맥을 통하여 배설되어 전신순환을 거쳐 이차성 증추작용에 의한 것으로 평가된다. 한쪽 신동맥에 투여한 이 실험에서 투여신의 이뇨작용은 신장에서의 혈류역학적(GFR, RPF) 변화없이  $E_{Na}$ 와  $E_K$ 의 증가와  $R_{Na}$ 와  $R_K$ 의 감소에 기인되는 것으로 나타났다. 대조신에서의 항이뇨작용은 정맥투여시와 같은 양상을 나타내었다. 한쪽 신동맥 투여시 실험신에서 나타난 이뇨작용 기전은 신세뇨관에서의  $R_{Na}$ 의 감소에 따른  $E_{Na}$ 의 증대에 의하는 것으로 평가하며 그 작용점은 원위세뇨관으로 생각된다. 왜냐하면 이뇨작용과 더불어  $C_{osm}$ 의 증가와  $C_{H_2O}$ 의 감소가 나타났으며  $K^+/Na^+$  비가 감소하였거나 감소의 경향을 나타냈기 때문이다. 다시 설명하면 원위세뇨관에 있는 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> 교환 pump를 억제하면 위와 같은 결과가 나타난다(길, 1970). 결과적으로 SKP-450은 개에서 투여 방법에 따라 신장기능에 미치는 영향이 다르다. i.v.로 투여시에는 원위세뇨관에 있는 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> 교환 pump의 활성화에 따른 항이뇨작용을, 한쪽 신동맥내에 투여시, 실험신에서는 위의 pump의 억제에 의한 이뇨작용을 나타낸다고 사료된다.

## 참고문헌

- Clark, M.A., Hunphrey, S.J., Smith, M.P. and Ludens, J.H. (1993). Unique natriuretic properties of the ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel blocker glyburide in conscious rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **265**, 933-937.
- Cook, N.S. (1988). The pharmacology of potassium channels and their therapeutic applications. *Trends Pharmacol. Sci.* **9**, 21-28.
- de Bold, A.J., Borenstein, H.B., Veress, A.T. and Sonnenberg, H. (1981). A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.* **28**, 94-98.
- Evans, J.M. and Stemp, G. (1991). The discovery of cromakalim. *Chem. Britain.* **27**, 439-442.
- Everett, G.M. (1961). "Some electrophysiological and biochemical correlation of motor activity and aggressive behavior" In, *Neurophysiology*, edited by Rothlin, E. Vol. 2. p.279.
- 길원식 (1970). 뇨의 형성과 배설. *한국의 과학.* **2**, 463-472.
- Gopalakrishnan, M., Janis, R.A. and Triggle, D.J. (1993). ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels; Pharmacological properties, regulation, and therapeutic potential. *Drug Dev. Res.* **28**, 95-127.
- Heineman, H.O., Demartini, F.E. and Laragh, J.H. (1959). The effect of chlorothiazide on renal excretion of electrolytes and free water. *Am. J. Med.* **26**, 853-860.
- Jung, Y.S., Moon, C.H., Yoo, S.Y. and Shin, H.S. (1996). Effects of novel potassium channel opener KR-30450 and its metabolite KR-30818 on the smooth muscle of the guinea pig. *J. Appl. Pharm.* **4**, 373-377.



- 정이숙, 문창현, 유성은, 신화섭. (1997). 신규합성  $K_{ATP}$  통로 개방제인 SKP-450과 대사체 SKP-818의 흰쥐 적출심장 및 대동맥에 대한 작용. *약학회지*, **41**, 241-246.
- 김희정, 이문한, 류관동. (1994). 쥐 자궁근의 운동성에 대한  $K^+$  channel 개방제의 이완작용. *대한약리학 잡지*, **30**, 191-204.
- 고석태 (1997년). SKP-450이 개의 심장기능에 미치는 영향. *신경인더스트리 연구 결과 보고서*.
- Kook, Y.J. (1987). Atrial natriuretic factor. *J. Korean Med. Assoc.* **30**, 246-252.
- Kwang, Y.G., Park, S.K., Kang, H.S., Kim, J.S., Chae, S.W., Cho, K.P., Yoo, S.E. and Kim, D.H. (1995). KR-30450, a newly synthesized benzopyran derivative, activates the cardiac ATP-sensitive  $K^+$  channel. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **276**, 807-812.
- Phillips, B.A. (1944). *Quantitative Clinical Chemistry* by Peters and Van Slyke, Baltimore, Williams, Wilkins. Vol. 2. Methods.
- Quast, U. (1993). Do the  $K^+$  channel openers relax smooth muscle by opening  $K^+$  channels. *Trends Pharmacol. Sci.* **14**, 332-337.
- Quast, U. and Cook, NS. (1989). Moving together;  $K^+$  channel openers and ATP-sensitive  $K^+$  channels. *Trends Pharmacol. Sci.* **10**, 431-435.
- Selkurt, E.E. (1951). Effect of pulse pressure and mean arterial pressure modification on renal hemodynamic and electrolyte and water excretion, *circulation* **4**, 541-550.
- Seo, H.W., Oh, J.H., Lee, B.H. and Shin, H.S. (1997). Effects of chronically treated SKP-450 on blood pressure in SHR. *The spring convention of the pharmaceutical society of Korea*. P. 137.
- Smith, H.W., Finkelstein, N., Aliminosa, L., 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.* **21**, 388-404.
- Snedecor, G.W. and Cochran, W.G. (1980). *Statistical Methods*, 7th. ed. Iowa State Univ.
- Struthers, A.D. (1990). *Atrial Natriuretic Factor*, Blackwell Scientific Publications, USA. pp. 89-113.
- Sudoh, T., Kangawa, K., Minamino, N. and Matsuo, H. (1988a). A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. **332**, 78-85.
- Suki, W., Rector, F.C. Jr. and Seldin, D.W. (1965). The site of action of furosemide and other sulfonamide diuretics in the dog. *J. Clin. Invest.* **44**, 1458-1465.
- Wang, W., Sackin, H. and Geibisch, G. (1992). Renal potassium channel and their regulation. *Annu. Rev. Physiol.* **54**, 81-96.