

α_2 -교감신경 수용체 차단제인 Idazoxan의 신장작용의 기전에 관한 연구

고석태* · 강경원

조선대학교 약학대학 약물학교실

Studies on the Mechanism of Renal Action Induced by Idazoxan, α_2 -Adrenergic Antagonist, in Dog

Suk-Tai KO* and Kyong-Won KANG

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

(Received May 2, 2000; accepted June 17, 2000)

Abstract – Idazoxan, α_2 -adrenergic antagonist, produced antidiuretic action by administration into the vein and diuretic action only in ipsilateral kidney by injection into a renal artery in dog. These studies were performed for investigation of mechanism on the renal action induced by idazoxan. Antidiuretic action by idazoxan given into vein and diuretic action only in ipsilateral kidney by idazoxan injected into a renal artery were blocked entirely by renal denervation. Antidiuretic action of idazoxan given into the vein was weakened by UK 14,304, α_2 -adrenergic agonist, pretreated into the vein. Above results suggest that antidiuretic action of idazoxan given into the vein is caused by blocking of α_2 -adrenergic receptor, diuretic action only in ipsilateral kidney of idazoxan injected into a renal artery by blocking of α_1 -adrenergic receptor in the kidney.

Keywords □ Idazoxan, antidiuretic and diuretic action, denervation, UK 14,304, dog.

Idazoxan은 교감신경의 α_2 수용체 차단제(Chaples 등, 1981)로 알려져 있다. α -adrenoceptor는 postsynaptical로 존재하여 end-organ의 반응을 매개하는 α_1 -subtype과 presynaptical로 존재하여 neurotransmitter 유리를 억제하는 것으로 알려진 α_2 -subtype으로 나누어진다(Langer, 1974). 그러나 α_1 , α_2 subtype의 분류는 해부학적 분포에 따른 것보다는 약물에 대한 친화성에 의하는 것이 더욱 합리적임을 시사하였다(Berthelsen and Pettiner, 1977). α_1 -adrenoceptor의 효능제는 phenylephrine, metaraminal, methoxamine, mitodrine(Hardman 등, 1996), cirazoline(Kebabian and Neumeyer, 1994)이, 길항제는 prazosin, indoramine, corynanthine (Kebabian and Neumeyer, 1994) 등이 큰 선택성을 가지고 있으며 α_2 -adrenoceptor의 효능제는 clonidine, apraclonidine, guanafacine, guanabenz, UK 14,304, BHT P3, BHT P20이(Hardman 등, 1996; Kebabian and Neumeyer, 1994), 길항제는 yohimbine, rauwalscine, Ry-821002, SKF 86466, idazoxan(Kebabian and Neumeyer, 1994) 등이 있다. 본 연구는 α_2 -adrenoceptor에 대하여 yohimbine 보다 역치와 선택성이 각각 3.8배와 6.5배나 큰 idazoxan(Chaples 등, 1981)을 개의 정맥에 투여시 뇨량

감소가 나타났으나 한쪽 신장동맥에 투여하였을 때에는 투여신장에서 이뇨작용을 나타내었다(고 and 강, 2000). 따라서 이러한 idazoxan의 신장작용 기전을 규명하기 위한 일환으로 idazoxan의 신장작용에 대한 신장신경 제거의 영향과 α_2 효능제인 UK 14,304(Turner 등, 1985; Andron 등, 1988)의 정맥내로의 전처치에 의하여 idazoxan 작용이 어떤 영향을 받는가를 검토하였다.

실험 방법

재료

사용약물은 idazoxan HCl(Sigma, USA), UK 14,304 (RBL, USA), creatinine anhydrous(Sigma, USA), p-aminohippuric acid (Sigma, USA), pentobarbital sodium(Entobar[®] 한림제약) 등이며 UK 14,304는 DMSO에 용해시켜 사용하며 DMSO의 전체 투여량은 1.0 ml를 초과하지 않는 범위 내에서 시행하였고, pentobarbital sodium은 주사제인 Entobar[®]을 그대로 사용하였으며 기타 약물은 생리식염수에 용해시켜 사용하였다. 사용기기는 spectrophotometer (Shimadzu, Japan), flame photometer(Ciba-Coming, England), osmometer(Advanced, USA), peristaltic pump(Tokyo Rikakikai, Japan), infusion pump(KD Scientific, USA),

*To whom correspondence should be addressed.

physiograph(Grass, USA), centrifuge(Vision Scientific, Korea), thermoregulating apparatus(Fine Science Tools, USA) 등이며 실험동물은 체중 8~15 kg의 개를 암수 구별 없이 사용하였으나 발정기 상태에 있거나 잉태중인 암컷은 제외하였다.

방법

실험동물인 개는 실험 전날부터 단식 시켰으나 물은 자유로이 취하도록 하였다. 개를 이용하여 실험하는 경우, 마취는 pentobarbital sodium을 35.0 mg/kg, i.v.로 투여하고 필요에 따라 실험중 추가 투여하였다. 마취된 개는 동물 고정대에 배위(背位)로 고정하고 호흡을 용이하게 하기 위하여 기도내에 endotracheal tube를 삽입 고정하였다. 실험 진행중 체온은 thermoregulating apparatus를 이용하여 37°C를 유지하도록 하였다. 주입액의 주입과 정맥내의 약물 투여는 상지 정맥내에 peristaltic pump를 이용하여 주입하였다. 집뇨는 배위로 고정된 개를 정중절개로 개복한 다음 방광을 노출시켜 양측 수뇨관에 적당한 크기의 polyethylene관(PE관)을 삽입 고정하여 10분 간격으로 시행하였다. 한쪽 신동맥내의 약물 투여는 양측 수뇨관에 PE관을 삽입 고정하여 뇨를 따로 모으도록 한 다음 개를 측와위(側臥位)로 재고정하고 좌측 절개로 좌측 신동맥을 노출시켜 낚시 모양으로 꾸부린 23 gauge 주사침을 PE관으로 infusion pump와 연결한 다음 신동맥내로 천자(穿刺)하여 18 ml/hr의 속도로 생리 식염액을 계속 주입하여 주사침이 막히지 않도록 하였다가 약액과 교환하여 주입하거나 주사기를 이용하여 bolus로 주사하였다. 한쪽 신장의 신경 제거는 Elsa 등(Elsa 등, 1975)의 방법에 따라 한쪽 신동맥내 약물 투여시 처럼 좌측 신동맥을 노출시킨 후 신장 pedicle 주위의 조직을 분리한 다음 육안으로 볼 수 있는 모든 신경을 절단하고 신장 동맥혈관의 바깥 피막(adventitia)을 완전히 벗긴 후 무수 알콜로 만든 10%

alcoholic phenol 용액을 흡백 적신 탈지면으로 신동맥의 주위를 약 20분 동안 피복하여 신장 신경의 기능을 제거하였다. 10% alcoholic phenol 용액으로 피복이 끝난 후에는 0.9% 생리 식염액으로 여러번 세척하였다. UK 14,304와의 관계실험은 UK 14,304를 투여하여 이뇨작용이 뚜렷하게 나타났을 때 두 번의 대조기후에 idazoxan을 투여하여 나타나는 신장기능의 변화를 대조치와 비교 검토하였다. Clearance는 clearance 물질(creatinine, PAH)을 일정한 혈중 농도에 일시에 도달하도록 초회량을 투여한 후 곧이어 뇨중에 배설되는 양만큼 주입액에 첨가하여 계속 주입하였으며 매 clearance 중간에 대퇴동맥에 heparin-saline을 채워서 삽입 고정하여 둔 PE관을 통해 채혈하여 곧 원침한 다음 혈장을 분리하여 냉장고에 보관하였다가 뇨와 함께 분석에 사용하였다. Clearance 물질인 creatinine은 Phillips의 방법(Phillips, 1944), PAH는 Smith 등의 방법(Smith 등, 1945)에 의하였으며 Na⁺과 K⁺는 flame photometer로, osmolarity는 osmometer로 측정하였다. 실험결과는 평균치와 표준오차로 표시하였고 유의성의 검토는 대조치로부터의 변동을 Student's paired t-test(Snedecor and Cochran, 1980)로 처리하였다.

실험 결과

정맥내 투여한 Idazoxan의 항이뇨작용에 대한 신장 신경 제거의 영향

한쪽 신장의 신경을 제거하고 일정 시간 후 신장 기능이 정상화되었을 때 두 번의 대조기 후에 idazoxan을 정맥내 투여하여 나타나는 실험신장(D)의 기능변화를 대조신장(I)의 기능변화와 비교 검토하였다.

Table I은 정맥내 0.3 mg/kg을 투여한 idazoxan의 항이뇨작용에 대한 신장신경 제거의 영향을 검토한 실험을 종합한 것이다. 신장 신경제거에 의하여 정맥내 투여한 id-

Table I. Effect of renal denervation on antidiuretic action of idazoxan (0.3 mg/kg) given into vein in dog

Parameters	Control	Times (min) after administration of idazoxan			
		0~10	10~20	20~30	
Vol (ml/min)	D	2.39 ± 0.15	2.17 ± 0.19	2.35 ± 0.19	2.53 ± 0.16
	I	1.76 ± 0.10	1.93 ± 0.12	2.23 ± 0.12*	2.33 ± 0.03*
GFR (ml/min)	D	26.0 ± 1.47	25.8 ± 1.52	23.9 ± 2.06	22.3 ± 1.76
	I	30.2 ± 1.65	26.5 ± 1.58	26.0 ± 1.45	26.2 ± 1.40
RPF (ml/min)	D	44.2 ± 3.41	42.5 ± 3.08	40.5 ± 3.43	45.9 ± 3.38
	I	45.8 ± 4.47	46.1 ± 3.99	39.4 ± 2.43	43.3 ± 4.19
C _{osm} (ml/min)	D	2.52 ± 0.17	2.38 ± 0.19	2.55 ± 0.19	2.67 ± 0.21
	I	2.18 ± 0.16	2.39 ± 0.16	2.71 ± 0.18	2.72 ± 0.12
C _{H2O} (ml/min)	D	-0.13 ± 0.01	-0.22 ± 0.02	-0.20 ± 0.02	-0.13 ± 0.01
	I	-0.42 ± 0.04	-0.46 ± 0.03	-0.47 ± 0.03 ⁵	-0.38 ± 0.03

Table I. Continued

Parameters	Control	Times (min) after administration of idazoxan			
		0~10	10~20	20~30	
E _{Na} (μEq/min)	D	165.0 ± 13.50	154.5 ± 14.40	171.4 ± 15.36	178.6 ± 10.40
	I	142.6 ± 9.66	167.1 ± 13.12	192.7 ± 13.72*	188.9 ± 10.05*
R _{Na} (%)	D	95.7 ± 0.60	96.0 ± 0.44	94.7 ± 0.95	94.4 ± 0.81
	I	96.9 ± 0.37	95.8 ± 0.37	95.1 ± 0.29°	95.0 ± 0.35°
E _K (μEq/min)	D	33.7 ± 2.02	35.4 ± 2.40	33.6 ± 1.79	34.3 ± 2.20
	I	27.4 ± 1.62	33.7 ± 2.66*	33.6 ± 2.26*	31.2 ± 2.16*
R _K (%)	D	74.2 ± 1.22	72.8 ± 1.40	69.3 ± 3.03	69.7 ± 2.54
	I	81.3 ± 2.67	75.2 ± 1.27°	72.6 ± 0.48°	76.6 ± 1.08
K ⁺ /Na ⁺ (%)	D	23.4 ± 1.72	25.4 ± 1.60*	21.1 ± 1.19	20.5 ± 1.29
	I	20.4 ± 1.56	20.8 ± 1.18	17.6 ± 0.72	16.2 ± 0.84

Mean ± S.E. from 6 experiments. Abbreviations: Vol; Urine flow rate. GFR; Glomerular filtration rate calculated by creatinine clearance. RPF; Renal plasma flow calculated by p-aminohippuric acid clearance. Cosm and C_{H₂O}; Clearances of osmolar substance and free water, resp.. E_{Na} and E_K; Amounts of sodium and potassium excreted in urine, respectively. R_{Na} and R_K; Reabsorption rates of sodium and potassium in renal tubules, respectively. D; Denervated experimental kidney. I; Innervated control kidney. Asterisks (*) indicate the significant increases and open circles (°) significant decrease as compared with corresponding control values (P<0.05). The agent was given at 0 min time.

azoxan의 항이뇨작용은 완전히 차단되었다. 그러나 신경을 제거하지 않은 정상신장인 대조신에서 오히려 이뇨작용과

더불어 E_{Na}와 E_K의 증가와 R_{Na}와 R_K의 감소가 나타났다. Table II는 idazoxan을 1.0 mg/kg으로 증량하여 투여한

Table II. Effect of renal denervation on antidiuretic action of idazoxan (1.0 mg/kg) given into vein in dog

Parameters	Control	Times (min) after administration of idazoxan				
		0~10	10~20	20~30	30~40	
Vol (ml/min)	D	2.39 ± 0.15	1.83 ± 0.14°	2.00 ± 0.13	2.08 ± 0.17	1.97 ± 0.13
	I	1.76 ± 0.10	1.78 ± 0.15	1.98 ± 0.19	2.10 ± 0.14*	2.00 ± 0.17*
GFR (ml/min)	D	26.0 ± 1.47	24.5 ± 1.36	24.0 ± 1.27	24.6 ± 1.29	24.6 ± 1.05
	I	30.2 ± 1.65	24.5 ± 1.54	24.3 ± 1.38	24.8 ± 1.46	23.1 ± 1.20
RPF (ml/min)	D	44.2 ± 3.41	43.3 ± 2.20	41.4 ± 1.26	41.4 ± 2.38	41.0 ± 2.10
	I	45.8 ± 4.47	40.7 ± 2.87	40.2 ± 1.50	43.5 ± 2.50	38.9 ± 2.62
C _{osm} (ml/min)	D	2.52 ± 0.17	2.08 ± 0.10	2.21 ± 0.13	2.37 ± 0.10	2.26 ± 0.09
	I	2.18 ± 0.16	2.26 ± 0.14	2.46 ± 0.15	2.63 ± 0.13	2.39 ± 0.17
C _{H₂O} (ml/min)	D	-0.13 ± 0.01	-0.25 ± 0.02	-0.21 ± 0.02	-0.28 ± 0.02	-0.30 ± 0.02
	I	-0.42 ± 0.04	-0.47 ± 0.04	-0.47 ± 0.03	-0.53 ± 0.04	-0.45 ± 0.02
E _{Na} (μEq/min)	D	165.0 ± 13.50	137.4 ± 7.89°	150.5 ± 9.80	157.7 ± 7.10	160.0 ± 3.11
	I	142.6 ± 9.66	151.7 ± 9.15*	176.4 ± 12.08*	187.8 ± 10.86*	178.3 ± 10.57*
R _{Na} (%)	D	95.7 ± 0.60	96.2 ± 0.34*	95.8 ± 0.29	95.6 ± 0.27	95.4 ± 0.28
	I	96.9 ± 0.37	95.9 ± 0.08	95.2 ± 0.24°	95.0 ± 0.11°	94.9 ± 0.26°
E _K (μEq/min)	D	33.7 ± 2.02	28.2 ± 1.48	29.0 ± 1.37	29.5 ± 2.01	28.7 ± 2.40
	I	27.4 ± 1.62	27.0 ± 1.92	28.5 ± 1.78	28.7 ± 2.02	27.9 ± 2.51
R _K (%)	D	74.2 ± 1.22	76.7 ± 1.30	75.4 ± 1.53	75.9 ± 2.27	76.2 ± 2.69
	I	81.3 ± 2.67	78.3 ± 0.64	76.8 ± 0.38°	77.2 ± 1.13	76.6 ± 1.94°
K ⁺ /Na ⁺ (%)	D	23.4 ± 1.72	21.5 ± 1.57	20.4 ± 1.35	19.2 ± 1.52	17.6 ± 1.24°
	I	20.4 ± 1.56	17.5 ± 0.86	16.3 ± 0.86	15.1 ± 1.09°	15.1 ± 0.97°

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

Table III. Effect of renal denervation on diuretic action of idazoxan (0.03 mg/kg) given into a renal artery in dog

Parameters	Control	Times (min) after administration of idazoxan			
		0~10	10~20	20~30	
Vol (ml/min)	D	2.77 ± 0.19	2.73 ± 0.21	3.10 ± 0.23	2.93 ± 0.22
	I	1.59 ± 0.16	1.78 ± 0.15	1.79 ± 0.16	1.98 ± 0.17
GFR (ml/min)	D	27.5 ± 1.73	28.1 ± 1.87	28.7 ± 1.85	29.2 ± 1.70
	I	29.1 ± 1.95	30.6 ± 1.94	29.1 ± 1.23	33.2 ± 1.82
RPF (ml/min)	D	65.1 ± 3.25	62.3 ± 3.13	64.4 ± 3.08	66.6 ± 2.67
	I	66.8 ± 3.52	68.0 ± 3.62	66.3 ± 3.14	74.8 ± 2.04
C _{osm} (ml/min)	D	2.75 ± 0.17	2.74 ± 0.18	3.09 ± 0.20	3.12 ± 0.19
	I	2.07 ± 0.18	2.28 ± 0.19	2.28 ± 0.19	2.54 ± 0.16
C _{H₂O} (ml/min)	D	0.02 ± 0.01	-0.02 ± 0.01	0.05 ± 0.02	-0.19 ± 0.02
	I	-0.48 ± 0.03	-0.50 ± 0.04	-0.52 ± 0.05	-0.56 ± 0.05
E _{Na} (μEq/min)	D	207.9 ± 13.78	208.4 ± 16.15	242.6 ± 18.15*	234.6 ± 16.85
	I	144.9 ± 13.17	163.5 ± 14.19	165.2 ± 15.07	182.4 ± 12.33*
R _{Na} (%)	D	94.8 ± 0.87	94.9 ± 0.93	94.2 ± 1.05	94.5 ± 0.93
	I	96.8 ± 0.35	96.6 ± 0.40	96.3 ± 0.52	96.4 ± 0.38
E _K (μEq/min)	D	36.5 ± 2.29	34.9 ± 2.60	38.3 ± 2.45	38.1 ± 2.47
	I	28.4 ± 2.66	30.6 ± 2.91	30.9 ± 2.84	34.4 ± 2.25
R _K (%)	D	72.6 ± 2.85	74.4 ± 3.13	72.9 ± 2.24	73.8 ± 1.78
	I	80.7 ± 0.70	80.2 ± 0.77	78.9 ± 1.09	79.3 ± 0.81
K ⁺ /Na ⁺ (%)	D	19.1 ± 1.86	18.4 ± 1.23	17.5 ± 1.35	18.1 ± 1.62
	I	21.3 ± 1.36	19.9 ± 1.42	20.4 ± 1.15	20.3 ± 1.32

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

후 나타나는 항이뇨작용에 대한 신장 신경제거의 영향을 종합한 것이다. 여기에서도 Table I에서 나타난 바와 비슷하게 실험신에서 항이뇨작용은 나타나지 않았으나 대조신에서 이뇨작용이 E_{Na} 증가 및 R_{Na} 감소와 더불어 나타났다.

한쪽 신장 동맥내에 투여한 Idazoxan의 투여 신장에서의 이뇨작용에 대한 신장 신경 제거의 영향

한쪽 신장 동맥내 idazoxan을 투여하였을 때 투여 신장에 국한한 이뇨작용이 나타났다. 이 이뇨작용에 대한 신장 신경제거의 영향을 검토하였다.

Table III은 신장신경을 제거한 신장의 동맥내에 idazoxan 0.03 mg/kg을 투여한 실험을 종합한 것이다. Idazoxan은 신장신경을 제거한 신장에서 뿐만 아니라 대조신에서 뇨량의 변화에는 별다른 영향을 미치지 않았으나 E_{Na}만은 양쪽 신장에서 idazoxan 투여 하반부에서 증가현상이 나타났다.

Table IV는 idazoxan 0.1 mg/kg을 신장신경을 제거한 신장의 동맥내에 투여한 실험을 종합한 것이다. 본 실험에서 나타난바와 같이 실험신에서의 뇨량의 증가 현상이 전혀 나타나지 않았으나 E_{Na}만은 idazoxan 투여 후반부에서 양쪽 신장에서 다 같이 증가현상이 나타났다.

정맥내 투여한 idazoxan의 항이뇨작용에 대한 UK 14,304의 영향

정맥내 투여한 idazoxan의 항이뇨작용이 α₂-아드레날린 차단에 의한 작용인지의 여부를 검토하기 위하여 α₂-아드레날린 효능약으로 정맥내 투여시 이뇨작용을 나타내는 것으로 알려진 UK 14,304(고 등, 1997)를 정맥내 투여하여 이뇨작용이 나타나고 있는 상태에서 두 번의 대조기 후에 idazoxan(1.0 mg/kg)을 정맥내 투여하여 나타나는 신장 기능의 변화를 관찰하였다.

Table V는 정맥내 idazoxan의 항이뇨작용에 대한 UK 14,304의 영향을 검토한 실험 6예를 종합하여 통계 처리한 것이다. 먼저 뇨량을 관찰하면 idazoxan 투여 후 첫 번째 기와 두 번째 기에서는 항이뇨작용이 나타났으나 세 번째 기부터는 그 항이뇨작용이 현저히 둔화되었음을 발견할 수 있었다. 다만 C_{H₂O}의 감소현상은 실험이 끝날 때까지 계속되었다. 결론적으로 UK 14,304에 의하여 idazoxan의 작용이 뚜렷하게 둔화되었음을 확인할 수 있었다.

고 찰

교감신경의 α₂ 수용체 차단제인 Idazoxan을 개의 정맥

Table IV. Effect of renal denervation on diuretic action of idazoxan (0.1 mg/kg) given into a renal artery in dog

Parameters		Control	Times (min) after administration of idazoxan			
			0~10	10~20	20~30	30~40
Vol (ml/min)	D	2.77 ± 0.19	2.51 ± 0.20	2.81 ± 0.24	2.76 ± 0.19	3.00 ± 0.28
	I	1.59 ± 0.16	1.60 ± 0.11	1.74 ± 0.09	1.76 ± 0.17	1.84 ± 0.17
GFR (ml/min)	D	27.5 ± 1.73	28.0 ± 1.30	29.8 ± 1.69	30.2 ± 1.98	31.1 ± 1.84
	I	29.1 ± 1.95	30.1 ± 1.74	31.7 ± 1.41	31.1 ± 2.01	31.9 ± 1.95
RPF (ml/min)	D	65.1 ± 3.25	65.2 ± 2.50	68.9 ± 2.81	68.4 ± 3.02	74.3 ± 2.85*
	I	66.8 ± 3.52	69.1 ± 3.30	71.4 ± 3.31	71.0 ± 3.51	76.4 ± 3.35*
C _{osm} (ml/min)	D	2.75 ± 0.17	2.75 ± 0.16	3.11 ± 0.19	3.13 ± 0.13	3.06 ± 0.12
	I	2.07 ± 0.18	2.21 ± 0.14	2.42 ± 0.14	2.44 ± 0.13	2.48 ± 0.12
C _{H2O} (ml/min)	D	0.02 ± 0.01	-0.24 ± 0.02	-0.29 ± 0.02	-0.37 ± 0.02	-0.06 ± 0.04
	I	-0.48 ± 0.03	-0.61 ± 0.05	-0.44 ± 0.04	0.67 ± 0.05	-0.65 ± 0.05
E _{Na} (μEq/min)	D	207.9 ± 13.78	210.0 ± 14.95	238.5 ± 17.29*	237.5 ± 12.69*	263.9 ± 21.85*
	I	144.9 ± 13.17	159.5 ± 10.74	177.3 ± 10.25*	181.2 ± 9.00*	188.6 ± 9.40*
R _{Na} (%)	D	94.8 ± 0.87	94.9 ± 0.89	94.6 ± 0.91	94.6 ± 0.82	94.1 ± 1.14
	I	96.8 ± 0.35	96.6 ± 0.30	96.3 ± 0.29	96.1 ± 0.30	96.0 ± 0.31
E _K (μEq/min)	D	36.5 ± 2.29	34.6 ± 2.29	38.3 ± 2.85	37.7 ± 2.59	39.8 ± 3.61
	I	28.4 ± 2.66	31.3 ± 2.85	32.5 ± 2.71	33.8 ± 2.59	34.9 ± 3.24
R _K (%)	D	72.6 ± 2.85	75.1 ± 1.72	74.7 ± 1.78	74.9 ± 1.40	74.3 ± 2.35
	I	80.7 ± 0.70	79.3 ± 1.23	79.2 ± 1.03	78.6 ± 1.20	78.3 ± 0.96
K ⁺ /Na ⁺ (%)	D	19.1 ± 1.86	18.1 ± 1.43	17.5 ± 1.28	16.8 ± 1.12	16.4 ± 1.19
	I	21.3 ± 1.36	20.8 ± 1.42	19.4 ± 1.37	19.2 ± 1.26	19.0 ± 1.05

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

Table V. Effect of UK 14, 304 (50.0 μg/kg) given into vein on antidiuretic action of idazoxan (1.0 mg/kg) given into vein in dog

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF (ml/min)	C _{osm} (ml/min)	C _{H2O} (ml/min)	E _{Na} (μEq/min)	R _{Na} (%)	E _K (μEq/min)	R _K (%)	K ⁺ /Na ⁺ (%)
-20-0	5.99 ± 0.28	55.7 ± 2.89	132.7 ± 13.52	5.53 ± 0.22	0.46 ± 0.05	418.5 ± 19.17	94.6 ± 0.42	79.7 ± 5.62	70.8 ± 1.29	18.6 ± 0.95
Idazoxan (1.0 mg/kg), i.v.										
0-10	2.40° ± 0.04	46.2° ± 2.99	126.0° ± 14.27	3.14° ± 0.16	-0.74° ± 0.08	236.8° ± 13.59	96.6* ± 0.07	72.5° ± 7.57	70.4 ± 2.73	28.9* ± 1.53
10-20	3.40° ± 0.27	51.7 ± 3.22	131.3 ± 14.20	5.02 ± 0.26	-1.62° ± 0.13	377.9° ± 21.95	95.1 ± 0.04	71.7° ± 4.89	72.5 ± 0.36	18.8 ± 0.42
20-30	4.40 ± 0.07	52.3 ± 3.28	132.3 ± 1.93	5.42 ± 0.23	-1.02 ± 0.09	417.2 ± 21.00	94.4 ± 0.45	74.5 ± 4.49	71.7 ± 0.05	17.6 ± 1.27
30-40	4.70 ± 0.27	54.0 ± 3.38	132.1 ± 14.19	5.07 ± 0.25	-0.37° ± 0.02	399.5 ± 22.81	94.9 ± 0.38	66.9 ± 4.61	75.4 ± 0.36	16.4 ± 1.36

Mean ± S.E. from 6 experiments. UK 14,304; α_2 agonist. Abbreviations are the same as in Table I.

내에 투여하였을 때 항이뇨작용을, 한쪽 신동맥내에 투여하였을 때는 이뇨작용을 나타내었다(고 and 강, 2000). 이러한 Idazoxan의 신장작용 기전을 규명하기 위하여 본 실험이 시행되었다. Idazoxan을 개의 정맥내에 투여시 나타나는 항이뇨작용과 한쪽 신장동맥내 투여시 투여신장에 나타나는 이뇨작용이 신장 신경계제에 의하여 차단되었다. 또

한 정맥내 투여한 idazoxan의 항이뇨작용은 정맥내로 전처치한 α_2 효능제인 UK 14,304에 의하여 그 작용이 현저하게 둔화되었다. 이상의 결과로 보아 정맥내 투여한 idazoxan의 항이뇨작용은 α_2 수용체 차단으로, 신동맥내 투여한 idazoxan의 투여신장에서의 이뇨작용은 신장내의 α_1 차단작용에 의하는 것으로 사료된다. 먼저, 정맥내 투여한

idazoxan의 항이뇨작용에 대하여 고찰하여 보면 α_2 효능약 (Andron 등, 1988; Turner 등, 1985)으로 알려져 있으며 개의 정맥내 투여시 α_2 -adrenoceptor를 통한 vasopressin의 분비억제와 신세뇨관에서 전해질 재흡수 억제에 의하여 이뇨작용을 나타내는 것으로 알려진 UK 14,304(고 등, 1997)의 전처치에 의하여 정맥내 투여한 idazoxan의 항이뇨작용이 둔화되었다. 이것은 idazoxan이 중추적인 α_2 차단작용과 더불어 신장 기능에도 α_2 차단을 통하여 항이뇨적으로 작용하는 것으로 평가할 수 있다. 또한 정맥내의 idazoxan의 항이뇨작용이 신장 신경 제거에 의하여 차단되었다는 것은 정맥내 투여한 idazoxan의 항이뇨작용이 α_2 차단에 의하는 것임을 확실하게 하는 것으로 생각된다. 다시 설명하면 신장 신경을 제거하므로써 idazoxan의 작용점인 α_2 수용체도 같이 없어지기 때문이다. 결과적으로 ADH(antidiuretic hormone)의 영향을 받는 것으로 생각되는 C_{H_2O} 의 감소와 aldosterone과 유사한 작용인 E_{Na} 감소 및 K^+/Na^+ 의 증가에 의하는 정맥내의 idazoxan의 항이뇨작용(고 and 강, 2000)은 α_2 차단에 기인되는 것으로 고려된다. 다음 한쪽 신장 동맥내에 투여한 idazoxan의 투여신장에서 이뇨작용도 신장 신경제거에 의하여 억제되었다. 이런 현상은 정맥내에 투여하였을 때 나타내는 idazoxan의 항이뇨작용과는 정반대로 해석되는데 idazoxan이 presynaptic membrane에 있는 α_2 -adrenoceptor 차단작용 외에 신장내에서 postsynaptic membrane에 있고 α_1 -adrenoceptor를 간접적으로 억제하는 작용, 즉 신장 신경 제거 상태를 만드는 결과일 가능성을 배제할 수 없다. 신장에 분포된 신경은 부교감신경이 어느 정도 있으나 분포된 신경의 대부분은 교감신경으로 알려져 있다(Pitts, 1968; Slick 등, 1975). 개의 신장에서는 α_1 아드날린 흥분이나 저주파로 전기자극하면 신세뇨관, 특히 근위세뇨관에서 peritubular capillary starling force를 통해서가 아니라 근위세뇨관에서의 직접적인 작용에 의하여 Na^+ 재흡수를 증가시키며 알려져 있다(Slick 등, 1975; Bello-Reuss 등, 1976). 이와는 반대로 개(Nomura 등, 1977)나 흰쥐(Elsa 등, 1975; Bello-Reuss 등, 1977)에서 신장 신경을 제거하면 GFR이나 RPF의 변화없이 근위세뇨관에서 직접적인 작용에 의하여 Na^+ 배설의 증가에 의하여 뇨량의 현저한 증가가 나타난다. 또한 개의 신장내에 α 효능제인 norepinephrine을 주입하는 경우 RPF의 감소와 여과분율(FF)의 증가가 나타나고 근위세뇨관에서 직접적인 작용에 의하여 Na^+ 재흡수의 촉진과 더불어 항이뇨작용을 나타냄이 알려져 있다(Gill and Caster, 1972). 또한 비슷한 예로써 α_2 -adrenoceptor의 효능제인 clonidine(Kobinger and Walland, 1967)의 신장실험에서는 정맥내에 투여시에는 이뇨작용을, 한쪽 신장 동맥내에 투여시에는 투여신장에 국한하는 항이뇨작용을 나타내며(고 and 김, 1983) 이러한 이뇨와 항이뇨작

용은 저장소로부터 norepinephrine을 고갈시켜 교감신경을 차단하는 reserpine(Holzbauer and Vogt, 1966; Trendelenberg, 1966)의 전처치에 의하여 다같이 억제되었다(고 and 김, 1983). 그 결과를 정맥내의 clonidine의 이뇨작용은 α_2 흥분작용에 기인하나 신장내에서는 간접으로 α_1 의 간접적인 흥분제인 tyramine 유사작용에 의하는 것으로 추론하였다(고 and 김, 1983). 위와같은 설명을 근거로 clonidine과는 반대적 약리작용을 가지고 있는 idazoxan의 신장작용을 고찰하면 idazoxan은 정맥내 투여시, 항이뇨작용은 α_2 차단에 그 원인이 있으나 신장내에서 투여시, 투여신장에서 나타나는 사구체내의 vas afferens의 확장을 통한 혈류역학적 개선에 따르는 이뇨작용(고 and 강, 2000)은 신장에서의 α_1 차단작용에 의하는 것으로 판단된다. 이 이뇨작용이 신장 신경제거에 의하여 억제되는 것은 신장 신경제거에 따라 신장에서의 idazoxan의 작용점이 없어진 결과 때문으로 고려된다.

문 헌

- Andron, A. C., Carlson, M. A. and Chapman Gilkeson, R. (1988). Specific [3H] UK 14,304 binding in human cortex occur at multiple high affinity states with α_2 -adrenergic selectivity and differing affinities for GTP. *Life Sci* **43**, 1805-1812.
- Bello-Reuss, E., Pastoriza-Munoz, E. and Colinders, R. E. (1977). Acute unilateral renal denervation in rats with extracellular volume expansion. *Am. J. Physiol.* **232**, F26-F32.
- Bello-Reuss, E., Trevino, D. U. and Gottschalk, C. W. (1976). Effect of sympathetic renal nerve stimulation on proximal water and sodium reabsorption. *J. Clin. Invest.* **57**, 1101-1114.
- Berthelsen, S. and Pettiner, W. A. (1977). A functional basis for classification of alpha-adrenergic receptors. *Life. Sci.* **21**, 595-606.
- Chaples, C. B., Doxey, J. C., Myers, P. L. and Roach, A. G. (1981). RX 781094, a new potent, selective antagonist of α_2 -adrenergic receptors. *Br. J. Pharmacol.* **74**, 842-845.
- Elsa, B. R., Rumulo, E. C., Enrique, P. M., Muller, R. A. and Gottschalk, C.W. (1975). Effects of acute unilateral renal denervation in the rat. *J. Clin. Invest.* **56**, 208-217.
- Gill, J. R., Jr. and Caster, A. G. T. (1972). Effect of α -adrenergic stimulation on proximal tubular sodium reabsorption. *Am. J. Physiol.* **223**, 1201-1206.
- Hardman, J. G., Limbird, L. E., Molinoff, P. B. and Ruddon, R. W. (1996). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 9th edition. McGraw-Hill. International Edition. pp. 216-217.
- Hardman, J. G., Limbird, L. E., Molinoff, P. B. and Ruddon, R. W. (1996). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 9th edition. McGraw-Hill. International Edition. pp. 217-218.

- Holzbauer, M. and Vogt, M. (1966). Depression by reserpine of the norepinephrine concentration in hypothalamus of cat. *J. Neurochem.* **1**, 8-12.
- 고석태, 김기환. (1983). Clonidine이 개의 신장기능에 미치는 영향. *약학회지*. **27**, 271-282.
- 고석태, 김해석, 최홍석. (1997). α_2 -아드레날린 효능약인 UK 14,304의 신장기능에 미치는 영향. *약학회지*. **41**, 498-511.
- 고석태, 강경원. (2000). α_2 -adrenergic receptor 차단제인 idazoxan의 신장작용. 미발표.
- Kebabian, J. W. and Neumeyer, J. L. (1994). The RBI Hnad Book of Receptor Classification. Research Biochemicals L. P., Massachusetts(MA). U.S.A. p. 4.
- Kebabian, J. W. and Neumeyer, J. L. (1994). The RBI Hnad Bool of Receptor Classification. Research Biochemicals L. P., Massachusetts(MA). U.S.A. p. 6.
- Kobinger, W. and Walland, A. (1967). Investigation into the mechanism of the hypotensive effect of 2-(2,6-dichlorophenylamino)-imidazol HCl. *Eur. J. Pharmacol.* **2**, 155-165.
- Langer, S. Z. (1974). Presynaptic regulation of catecholamine release. *Biochem. Pharmacol.* **23**, 1793-1800.
- Nomura, G., Takabatake, T., Arai, S. Unv. D., Shimao, M. and Hattori, N. (1977). Effect of acute unilateral renal denervation on tubular sodium reabsorption in dog. *Am. J. Physiol.* **232**, F16-F25.
- Phillips, B. A. (1944). *Quantitative Clinical Chemistry* by Peters and Van Slyke, Baltimore, Williams, Wilkins. **Vol. 2**. Methods.
- Pitts, R. F. (1968). *Physiology of the Kidney and Body Fluids*. Chicago, yearbook Medical publ. p. 150.
- Slick, G. L., Agilera, A. J., Zambrack, E. J., Dibona G. F. and Kaloyanides, G.F. (1975). Renal neuroadrenergic transmission. *Am. J. Physiol.* **229**, 60-68.
- Smith, H. W., Finkelstein, N., Aliminosa, L., Crawford, B. and Graber, B. (1945). The renal clearances of substituted hippuric acid dcrivatives 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..
- Trendelenberg, U. (1966). Mechanism of supersensitivity and subsensitivity to sympathomimetic amines. *Pharmacol. Rev.* **18**, 629-632.
- Turner, J. T., Ray-Pregner, C. and Byland, D. B. (1985). α_2 -adrenergic receptors in the human cell line, HT 29. Characterization with the full agonist radioligand [3 H] UK 14,304 and inhibition of adenylate cyclase. *Mol. Pharmacol.* **28**, 422-430.