응용약물학회지, The Journal of Applied Pharmacology, 8, 132-139(2000)

α_2-Adrenergic Receptor 차단제인 Idazoxan의 신장작용

고석태* · 강경원
조선대학교 약학대학 약물학교실

Renal Action of 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–This study was performed for investigation of influence on renal function of idazoxan, α_2-adrenergic antagonist, using the dog. Idazoxan, when given into vein, produced the decrease of urine volume(vol) accompanied with the reduction of free water clearance(C_{H2O}), amounts of sodium excreted in urine(E_{Na}), with the increase of potassium excreted in urine(E_K), and so ratios of potassium against sodium(K^+/Na^+) were elevated, at this time, greatened reabsorption rate of sodium and diministered that of potassium in renal tubules were appeared. Idazoxan administered into a renal artery elicited the augmentation of vol, glomerular filtration rate(GFR), renal plasma flow(RPF) and no change of filtration fraction(FF) in only ipsilateral kidney, whereas E_{Na}, E_K and K^+/Na^+ were increased and C_{H2O} was decreased in both control and experimental kidney. Idazoxan given into carotid artery showed partial increased vol, remarkable expanded RPF and unchanged GFR, and so filtration fraction(FF) was markedly reduced. Above results suggest that anti- diuretic action of idazoxan given into vein is mediated by reduction of C_{H2O} and E_{Na}, diuretic action only in the ipsilateral kidney by idazoxan given into a renal artery is caused by hemodynamic improvement through ex- pansion of vas afferens in glomeruli.

Key words □ Idazoxan, antidiuretic and diuretic action, dog

Ahlquist가 각종 조직에서 교감신경 흥분약의 역치를 비교하여 교감신경 수용체가 α와 β가 존재함을 시사한(Ahlqist, 1948) 후, phentolamine이나 propranolol 같은 각각의 수용체 차단제가 개발됨에 따라 확증되었다. 나아가 α-교감신경 수용체는 주로 시냅스 후막에 존재하는 것으로 추정되며 말단기관의 반응을 매개하는 α_1 수용체와 주로 시냅스 전막에 존재하며 신경전달 물질의 유리를 억제하는 것으로 알려진 α_2 수용체로 분류한다(Langer, 1974). 신장의 기능은 신경계(Pitts, 1974; De wardner, 1973) 특히 교감신경계(Gottschlk, 1979; Kim 등, 1980)의 큰 영향을 받고 있다. 교감신경은 전신혈압의 상승을 통한 간접작용 외에도 신장혈관 수축을 통한 신장혈류량과 사구체여과율의 감소와 같은 혈류역학적 변화뿐 아니라 신세뇨관에 직접 작용하여 Na^+의 재흡수를 촉진(Gill 등, 1972; Bello-Reuss 등, 1976) 시키며 나아가 renin 분비도 촉진시키는 작용도 있다(Gordon 등, 1967)는 보고가 있다. 특히 α_2 효능약인 clonidine(고 and 김, 1983)은 개에서 중추적인 교감신경 차단과 ADH 분비 억제에 의한 이뇨작용과 말초에서의 교감신경 흥분에 의한 항이뇨작용을 겸유하고 있으며 clonidine과 유사한 약리작용을 나타내는 것으로 알려진 α_2 효능약인 guanabenz(이 and 고, 1988)와 UK 14, 304(고 등, 1997)는 중추적인 α_2 수용체의 흥분에 의한 근위세뇨관에서의 전해질 재흡수 억제와 ADH 분비 억제에 의한 이뇨작용을 나타낸다는 보고도 있다. 그런가하면 정맥내 투여시 항이뇨작용을, 신동맥내에 투여시는 아무런 반응을 나타내지 않는 α_2 수용체 차단제인 yohimbine(고 and 최, 1993; Hardman 등, 1996)은 clonidine의 정맥내 투여하였을 때 나타나는, 이뇨작용과 신동맥내 투여시, 투여신에서의 항이뇨작용(고 and 김, 1983) 및 UK 14, 304의 이뇨작용(고 등, 1997)을 차단하는 것으로(고 and 김, 1983; 고 등, 1997) 알려져 있다. 또한 교감신경의 α_2 수용체는 균일하지 않고 이질적인 subgroup으로 나눌 수 있는 여러 증거가 제시(Bylund 등, 1988; Bylund, 1985)되어 있다. 가장 선택성이 큰 α_2 길항제로 알려진 idazoxan(RX 781094)(Chaples 등, 1981)는 yohimbine(Yakabu 등, 1990)과 다르다는 것이 알려져 있으며 그 특성이 어느 정도 밝혀졌다(Michel 등, 1988;

*To whom correspondence should be addressed.

Pafini 등, 1989). 따라서 본 연구에서는 yohimbine과는 다른 α_2 수용체 차단제인 idazoxan의 신장기능에 미치는 영향을 검토코자 하였다.

실험방법

재료

사용약물은 idazoxan Hcl(Sigma, USA), creatinine anhydrous(Sigma, USA), p-aminohippuric acid(Sigma, USA), pentobarbital sodium(Entobar 한림제약) 등이며 pentobarbital sodium은 주사제인 Entobar을 그대로 사용하였으나 기타 약물은 0.9% 식염액에 용해시켜 사용하였다. 사용기기는 spectrophotometer(Shimadzu, Japan), flame photometer(Ciba-Corning, England), osmometer(Advanced Ins., USA), peristaltic pump(Tokyo Rikakikai, Japan), infusion pump(KD Scientific, USA), 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 상태나 잉태중인 암컷은 제외시켰다.

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 고정한 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 12 ml/hr의 속도로 생리 식염액을 계속 주입하여 주사침이 막히지 않도록 하였다가 약액과 교환하여 주입하거나 주사기를 이용하여 bolus로 주사하였다. 경동맥내에 약물을 투여하는 경우는 경부를 절개하여 경동맥을 노출시킨 후 신동맥내 약물을 투여 했을 때와 같은 방법으로 infusion pump에 연결된 낚시 모양의 주사침을 경동맥내로 천자하여 시행하였다. 이때도 생리 식염액의 주입 속도는 12 ml/hr로 하였다.

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, osmol-

Table I. Effect of idazoxan (0.3 mg/kg) given into vein on renal function 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	3.21 ±0.17	43.8 ±3.18	84.0 ±7.70	3.55 ±0.28	-0.35 ±0.28	215.0 ±15.94	96.4 0.75	42.6 3.17	79.4 3.11	20.2 1.08
	Idazoxan(0.3 mg/kg), i.v.									
0-10	2.27° ±0.15	40.4 ±2.33	86.8 ±5.26	2.67° ±0.11	-0.41 ±0.02	158.1° ±6.85	97.2* ±0.55	39.8 ±2.42	78.7 ±3.21	25.5* ±0.88
10-20	2.10° ±0.10	43.3 ±3.13	81.0 ±4.33	2.84 ±0.22	-0.74° ±0.02	179.8° ±10.61	97.0* ±0.51	52.1* ±3.15	74.3° ±2.29	31.4* ±2.38
20-30	2.07° ±0.17	44.9 ±2.98	82.4 ±6.08	2.82 ±0.27	-0.75° ±0.25	186.2° ±12.30	97.0* ±0.52	55.2* ±2.82	74.7° ±1.53	33.7* ±1.83

Mean±S.E. from 6 experiments. Abbreviations: Vol: Urine flow rate. GFR: Glomerular filtration rates 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. 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.

Table II. Effect of idazoxan (1.0 mg/kg) given into vein on renal function 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	3.21 ±0.17	43.8 ±3.18	84.0 ±7.70	3.55 ±0.28	-0.35 ±0.03	215.0 ±15.94	96.4 ±0.75	42.6 ±3.17	79.4 ±3.11	20.2 ±1.08
					Idazoxan(1.0 mg/kg), i.v.					
0-10	2.00° ±0.13	39.0 ±2.31	85.7 ±4.57	2.69° ±0.20	-0.69° ±0.02	173.8° ±15.26	96.9 ±0.29	47.3 ±2.48	75.2 ±2.19	28.3* ±2.18
10-20	1.92° ±0.18	40.8 ±2.08	85.4 ±4.72	2.62° ±0.08	-0.71° ±0.02	169.4° ±5.63	97.0° ±0.45	46.7 ±3.40	77.0 ±2.28	27.8* ±2.01
20-30	1.83° ±0.11	44.4 ±3.26	86.6 ±6.00	2.67° ±0.06	-0.84° ±0.02	170.0° ±6.55	97.0* ±0.63	52.1* ±3.90	75.6° ±2.79	31.2* ±2.46
30-40	1.83° ±0.12	43.4 ±2.72	83.7 ±5.98	2.76° ±0.02	-0.92° ±0.02	180.7° ±3.15	96.8 ±0.53	58.2* ±3.94	73.3° ±1.12	30.8* ±2.24

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

arity는 osmometer로 측정하였다. 실험결과는 평균치와 표준오차로 표시하였고 유의성의 검토는 대조치로 부터의 변동을 Student's paired t-test(Snedecor and Cochran, 1980)로 처리하였다.

실험결과

정맥내 투여한 Idazoxan의 신장작용

생리식염수를 정맥내에 일정 양을 주입한 다음 뇨량이 일정하게 유출되었을 때 두 번의 대조기의 뇨량을 측정한 후 idazoxan을 정맥 내에 투여하여 나타나는 신장기능의 변화를 idazoxan 투여 전(대조기)에 나타난 결과와 비교 검토하였다.

Table I은 idazoxan 0.3 mg/kg을 개의 정맥 내에 투여한 실험 6 예를 종합하여 통계 처리한 것이다. Table I에서 나타난바와 같이 뇨량(vol)의 유의성인 감소와 더불어 자유수 제거율(C_{H_2O}), 뇨중 Na^+ 배설량(E_{Na})의 감소와 신세뇨관에서의 Na^+ 재흡수율(R_{Na})의 증가가 나타났다. 나아가 뇨중 K^+의 배설량(E_K)의 증가, 신세뇨관에서의 K^+ 재흡수율(R_K)이 감소하였다. 이에 따라 K^+/Na^+의 비는 유의성인 증가가 나타났다.

Table II는 idazoxan을 1.0 mg/kg으로 증량 투여한 실험 6예를 종합하여 통계 처리한 것이다. 여기에서는 신장기능 변화의 양상은 Table I에서 나타난바와 대단히 유사하다. 다만 그 기능변화의 강도가 뚜렷하였다. Vol의 경우, 대조치 3.21±0.17(mean±S. E.)ml/min에서 idazoxan 투여 후 첫 번째에서 네 번째기 까지 각각 2.00±0.13, 1.92±0.18, 1.83±0.11 및 1.83±0.12 ml/min로 감소하였으며 이 감소율은 통계적 유의성을 나타내었다. 다른 신장기능의 변화는 Table I에서 같이 C_{H2O}와 E_{Na} 및 R_K의 감소와 E_K, R_{Na} 및 K^+/Na^+의 증가가 현저하게 나타났다. 이때 사구체여과율(GFR)과 신장혈류량(RPF)은 전혀 변화가 없었고 삼투질 제거율(C_{osm})은 감소 경향은 있었으나 통계적 유의성은 없었다. Table I과 II를 비교할 때 idazoxan의 용량이 증가함에 따라 뇨량과 C_{H_2O} 및 E_{Na}의 감소율도 증가하여 dose dependence가 이루어짐을 관찰할 수 있었다.

한쪽 신동맥내에 투여한 Idazoxan의 신장작용

정맥 내에 투여한 idazoxan은 항이뇨작용이 나타났다. 이 항이뇨작용이 신장에서의 직접작용인지 중추를 통한 간접작용인가를 검토하기 위하여 idazoxan을 한쪽 신동맥 내에 투여하여 나타나는 신장기능의 변화를 idazoxan을 투여하지 않은 신장의 기능변화와 비교 관찰하였다.

Table III는 idazoxan 0.03 mg/kg을 한쪽 신동맥 내에 투여한 실험 6예를 종합한 것이다. 여기에서 관찰하는바와 같이 idazoxan 0.03 mg/kg에 의하여서는 신장기능의 변화는 관찰할 수 없었다.

Table IV는 idazoxan을 한쪽 신장 동맥 내에 0.1 mg/kg을 증량 투여한 실험을 종합한 것이다. 여기에서는 idazoxan을 투여한 신장에 한해 이뇨작용이 나타났음을 관찰할 수 있었다. 이때 실험신의 신장기능 변화를 보면 GFR와 RPF의 증가와 더불어 E_{Na}와 E_K 및 K^+/Na^+의 증가가 나타났으나 자유수제거율(C_{H_2O})의 감소는 여전히 나타났다. Idazoxan을 투여하지 않은 대조신장에서도 유의성은 없었으나 뇨량 증가의 경향과 E_{Na}와 E_K가 증가하였을 뿐 아니라 K^+/Na^+의 증가도 나타났다. 또한 C_{H_2O}가 감소하였다.

경동맥내 투여한 Idazoxan의 신장작용

Idazoxan을 정맥내 투여시 항이뇨작용이, 신동맥내 투여시에는 정반대로 이뇨작용이 나타났다. 이러한 신장작용의

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

Parameters		Control	Times(min) after administration of idazoxan		
			0~ 10	10~20	20~30
Vol (ml/min)	L	1.97±0.12	1.74±0.09	1.88±0.11	1.85±0.14
	R	1.77±0.13	1.70±0.10	1.70±0.14	1.58±0.11
GFR (ml/min)	L	33.0±1.98	33.9±2.71	34.2±2.27	28.8±1.50
	R	27.5±1.40	28.0±1.95	29.5±2.09	29.7±2.25
RPF (ml/min)	L	48.8±2.66	52.0±3.56	51.1±4.67	48.5±3.16
	R	44.0±2.61	42.9±2.28	43.4±3.17	43.5±3.27
C_{osm} (ml/min)	L	2.53±0.13	2.29±0.15	2.47±0.19	2.45±0.14
	R	2.50±0.19	2.43±0.19	2.46±0.18	2.29±0.14
C_{H20} (ml/min)	L	-0.56±0.04	-0.55±0.05	-0.59±0.05	-0.60±0.06
	R	-0.73±0.07	-0.73±0.06	-0.76±0.05	-0.71±0.05
E_{Na} (Eq/min)	L	202.1±13.72	181.0±11.35	202.9±14.82	188.3±13.58
	R	203.0±15.19	193.5±13.49	197.2±Q15.19	182.3±10.76
R_{Na} (%)	L	95.9±0.30	96.4±0.20	95.9±0.27	95.5±0.26
	R	95.1±0.68	95.4±0.63	95.5±0.40	95.8±0.48
E_K (Eq/min)	L	31.6±2.22	35.7±2.56	39.9±2.37	38.9±2.86
	R	30.1±1.63	37.1±2.16	40.2±2.11	37.9±2.55
R_K (%)	L	80.6±2.15	79.2±3.41	76.2±4.12	74.2±3.73
	R	78.5±1.86	74.5±3.12	73.3±2.96	74.9±4.07
K^+/Na^+ (%)	L	16.3±0.98	19.0±0.95	21.3±1.34	19.7±1.02
	R	16.2±1.00	19.9±1.34	21.0±1.27	20.9±1.41

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

중추성 여부를 검토하기 위하여 이 실험이 시행되었다.

Table V는 idazoxan 0.1 mg/kg을 경동맥 내에 투여한 실험 6예를 종합한 것이다. 이때 vol은 idazoxan 투여 2번 째 기에 증가하였으며 신장기능의 변화를 보면 RPF의 유의성인 증가 외에는 별다른 변화가 없었다. 이에 따라 여과분율(FF)이 뚜렷하게 감소하였다.

Table VI은 idazoxan을 증량하여 0.3 mg/kg을 경동맥 내에 투여한 실험 6 예를 종합하여 통계 처리한 것이다. 여기에서는 vol이 idazoxan 투여 후 세 번째 기에서 증가하였고 RPF의 증가와 E_{Na}와 E_K의 부분적 증가와 FF의 감소를 관찰할 수 있었다.

고 찰

교감신경의 α_2-수용체의 차단제로 알려진 idazoxan (Chaples 등, 1981)의 신장기능에 미치는 영향을 개를 실험동물로 하여 관찰하였다. Idazoxan을 개의 정맥 내에 투여하였을 때 뇨량의 감소와 더불어 자유수 제거율(C_{H2O}), 뇨중 Na^+ 배설량(E_{Na})의 감소가 나타났으나 뇨중 K^+ 배설량(E_K)은 증가하였다. 이에 따라 K^+/Na^+ 비가 증가하였다. 이어서 신세뇨관에서의 Na^+의 재흡수율(R_{Na})은 증가하고 K^+ 재흡수율(R_K)은 감소하였다. 한쪽 신장동맥 내에 투여한 idazoxan은 투여 신장에서의 뇨량 증가와 더불어 사구체 여과율(GFR)과 신혈류량(RPF)이 증가하였으나 여과분율(FF)은 변하지 않았다. 그러나 삼투질 제거율(C_{osm})을 비롯한 E_{Na}와 E_K 및 K^+/Na^+ 비는 양쪽 신장에서 다 같이 증가하였고 C_{H2O}는 양쪽신장에서 다 같이 감소하였다. Idazoxan은 경동맥내에 투여하는 경우에는 부분적 뇨량증가와 더불어 RPF의 증가가 나타나고 GFR은 불변하므로써 여과분율(FF)이 현저하게 감소하였다. 이상의 결과로 보아 정맥내 투여시 나타나는 항이뇨작용은 α_2-수용체 차단을 통한 항이뇨 호르몬(ADH)과 aldosrerone 유사작용에 의하며, 한쪽 신동맥내 투여시 나타나는 이뇨작용은 idazoxan의 신장내의 사구체의 수입관(vas afferens)의 확장

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

Parameters		Control	Times(min) after administration of idazoxan			
			0 ~10	10~20	20~30	30~40
Vol (ml/min)	L	1.80±0.18	1.77±0.17	2.10±0.16*	2.15±0.22*	2.25±0.19*
	R	1.83±0.11	1.83±0.04	1.97±0.06	1.98±0.09	2.02±0.10
GFR (ml/min)	L	24.2±0.79	26.8±1.12	28.0±0.56*	28.0±1.50*	27.9±0.92*
	R	24.5±0.51	26.8±0.95	27.3±0.64	27.7±0.81	27.0±0.93
RPF (ml/min)	L	40.7±2.12	46.9±4.22*	46.5±4.24*	46.3±3.27*	46.2±2.60*
	R	40.6±3.36	43.1±2.67	43.7±3.87	46.6±3.37	44.8±3.03
FF (%)	L	59.5±5.05	57.1±4.85	60.0±5.10	60.5±4.84	60.0±4.92
	R	60.0±4.86	62.0±5.08	62.5±5.18	59.0±4.89	60.0±4.80
C_{osm} (ml/min)	L	2.30±0.14	2.41±0.08	2.81±0.06	2.94±0.13*	3.18±0.10*
	R	2.50±0.32	2.66±0.14	2.84±0.07	2.93±0.09	3.08±0.15*
C_{H20} (ml/min)	L	-0.50±0.06	-0.65±0.06	-0.71±0.06	-0.79±0.05°	-0.93±0.07°
	R	-0.67±0.06	-0.83±0.07	-0.84±0.03	-0.95±0.06°	-1.07±0.06°
E_{Na} (μEq/min)	L	151.0±7.68	171.1±6.61	206.9±8.01*	208.1±13.24*	231.1±7.45*
	R	166.6±11.20	194.7±4.02	211.3±2.93*	214.4±6.59*	218.7±5.51*
R_{Na} (%)	L	95.8±0.49	95.7±0.11	95.1±0.18	95.1±0.17	94.5±0.09°
	R	95.5±0.56	95.2±0.13	94.9±0.12	94.8±0.02	94.6±0.07
E_K (μEq/min)	L	23.3±2.16	34.0±3.40	38.9±3.74*	42.4±4.19*	44.3±4.16*
	R	24.3±1.89	37.0±2.87	44.0±2.83*	45.2±3.13*	46.2±3.52*
R_K (%)	L	81.1±2.95	75.4±3.86	72.7±4.65°	70.9±4.27°	69.0±4.81°
	R	80.4±2.73	72.9±3.14°	68.2±3.43°	67.9±3.59°	66.1±4.46°
K^+/Na^+ (%)	L	15.4±1.09	19.4±1.57*	18.6±1.58*	19.6±1.33*	18.8±1.48*
	R	14.8±1.03	18.9±1.33	20.8±1.29*	20.7±1.14*	21.0±1.47*

Mean±S.E. from 6 experiments. FF: Filtration fraction(GFR/RPF100). Abbreviations are the same as in Table I and III.

에 따른 신혈류 역학적 개선에 의하여 나타난다고 사료되었다. Idazoxan을 정맥내 투여시 나타나는 항이뇨 작용이 교감신경의 α_2-수용체와 관련한 항이뇨 호르몬(ADH)과 광질대사 호르몬인 aldosterone의 영향이라고 판단하는 이유는 첫째, ADH와의 관계를 검토하면 뇨량의 감소와 더불어 나타난 C_{H2O}의 현저한 감소현상 때문이다. ADH는 신장의 원위부에 수분의 투과력 증가작용(Hardman 등, 1996; Sonnenberg and Smith, 1988; Burnatowska-Hledin and Spielman, 1989; Schlondorff and Levine, 1985)외에 신장의 원위부에 있는 Na^+ channel을 통한 Na^+의 수송을 증가시킨다(Sonnenberg and Smith, 1988; Star 등, 1988; Schafer and Troutman, 1990). 이로 인하여 부신수질 내부의 삼투도가 증가하게 되고 이에 따라 물의 투과력을 증가시키므로 써 C_{H_2O}의 감소와 더불어 항이뇨작용을 나타낸다. 이러한 작용은 교감신경 시나프스 전막에 존재하는 α_2-수용체를 차단하므로써 norepinephrine(NE)의 분비가 증대(Hardman 등, 1996; Goldberg and Robertson, 1983; Langer, 1977)하게 되고 이 NE가 ADH 유리를 증가시키는 것으로 생각되어진다. ADH의 유리에 있어서 adrenergic mechanism에 관한 보고에는 Kühn(Kühn, 1974)과 Olsson(Olsson, 1970)은 NE가 ADH의 분비를 촉진한다고 하였고 Hoffman (Hoffman, 1979)은 뇌에서 NE와 tyramine이 ADH 유리를 촉진할 뿐 아니라 이 ADH 유리작용은 phentolamine으로 차단된다 하였다. 결과적으로 교감신경의 α_2-수용체를 차단하면 뇌 또는 혈중에 NE의 농도가 증가하게 되고 이 NE가 ADH 유리를 촉진할 것으로 추측된다. 李(이, 1980)는 교감신경의 α_2-수용체의 효능제인 clonidine은 ADH 유리를 일으키지 않으나 교감신경의 α_2-수용체의 길항제인 yohimbine은 C_{H_2O}의 감소($T^C_{H_2O}$의 증대)를 나타내는 것으로 보아 ADH 유리를 암시한바가 있다. 이러한 점등을 고

Table V. Effect of idazoxan(0.1 mg/kg) given into carotid artery on renal function in dog

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF (ml/min)	FF (%)	C_{osm} (ml/min)	C_{H2O} (ml/min)	E_{Na} (Eq/min)	R_{Na} (%)	E_K (Eq/min)	R_K (%)	K^+/Na^+ (%)
-20-0	3.00 ±0.12	44.3 ±2.67	76.9 ±4.30	57.6 ±4.78	3.70 ±0.21	-0.70 ±0.05	235.5 ±13.11	96.2 ±0.71	38.8 ±3.03	81.3 ±1.80	16.0 ±1.08
	Idazoxan(0.1 mg/kg) into carotid artery										
0-10	3.06 ±0.17	43.6 ±3.04	82.4 ±4.11	52.9 ±4.28	3.60 ±0.33	-0.54 ±0.05	243.5 ±21.93	95.9 ±1.10	38.5 ±3.55	81.1 ±2.23	15.6 ±1.11
10-20	3.80* ±0.21	44.8 ±3.58	92.4* ±4.72	48.5° ±3.98	3.59 ±0.27	-0.51 ±0.05	242.4 ±28.79	96.0 ±1.30	39.9 ±3.93	80.1 ±2.75	17.1 ±0.86
20-30	2.80 ±0.21	43.0 ±3.18	89.2 ±4.98	48.2° ±4.24	3.28 ±0.30	-0.48 ±0.04	225.9 ±31.73	96.1 ±1.36	38.5 ±3.93	80.4 ±2.59	18.4 ±0.84

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

Table VI. Effect of idazoxan (0.3 mg/kg) given into carotid artery on renal function in dog

Time (min)	Vol (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF (ml/min)	FF (%)	C_{osm} (ml/min)	C_{H2O} (ml/min)	E_{Na} (μEq/min)	R_{Na} (%)	E_K (μEq/min)	R_K (%)	K^+/Na^+ (%)
-20-0	3.00 ±0.12	44.3 ±2.67	76.9 ±4.30	57.6 ±4.78	3.70 ±0.21	-0.70 ±0.41	235.5 ±13.11	96.2 ±0.71	38.8 ±2.02	81.3 ±1.80	16.0 ±1.08
	Idazoxan (0.3 mg/kg) into carotid artery										
0-10	2.55 ±0.19	41.5 ±3.07	83.9 ±6.36	49.5 ±4.06	2.96 ±0.20	-0.41 ±0.25	206.5 ±19.09	96.4 ±1.30	39.0 ±2.67	80.2 ±2.77	21.0* ±1.69
10-20	2.94 ±0.20	43.8 ±3.00	98.5* ±7.97	44.5° ±3.69	3.54 ±0.26	-0.60 ±0.32	247.5 ±21.15	95.7 ±1.47	44.5* ±2.44	78.0* ±2.57	20.2* ±1.03
20-30	3.55* ±0.21	47.3 ±3.57	96.7* ±7.02	48.9° ±3.91	3.95 ±0.27	-0.78 ±0.36	276.3* ±21.90	95.5° ±1.44	46.2* ±2.39	78.2* ±2.61	18.5 ±1.83
30-40	2.91 ±0.21	44.8 ±3.46	93.7* ±6.17	47.8° ±4.20	3.75 ±0.27	-0.84 ±0.39	257.7 ±23.18	95.6 ±1.62	44.6 ±2.70	77.8* ±2.99	19.1 ±1.55

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

려한다면 yohimbine에 비하여 선택성이 훨씬 큰 α_2-수용체 길항제로 알려진 idazoxan(RX 781094)(Chaples 등, 1981)도 교감신경의 α_2-수용체 차단에 따른 NE의 유리를 증가시키게 되고 이에 따라 ADH 유리 증가가 나타나는 것으로 판단된다. 그러나 본 실험의 결과는 그렇게 단순하게 해석할 수 없는 점이 있다. 그것은 앞에서의 이론처럼 α_2-수용체의 차단에 의한 NE의 유리 증가에 의한 ADH 유리가 증가된다면 이 ADH 유리는 중추에 존재하는 뇌하수체를 통하여 일어나야 할 것이다. 그러나 본 실험에서는 경동맥내 투여한 idazoxan은 ADH 분비 증가와 관련되는 항이뇨가 나타나지 않고 반대로 이뇨적으로 작용하였다(Table V, VI). 이런 idazoxan의 이뇨작용은 토끼의 측뇌실내에 투여하였을 때도 나타난다고 보고된 바 있다(Cho, 1991). 그러므로 이 idazoxan이 중추에서 작용하는 것이 아니라 말초에서 α_2-수용체의 차단제로 작용한 결과라고 해석할 수밖에 없다. 다시 설명하면 말초에서 α_2-수용체 차단으로 NE 농도가 높아지는 결과를 설명하여야 한다. 그런데 이렇게 설명하는데 있어서 문제는 혈중의 높아진 NE가 중추까지 영향을 미치기 위하여서는 혈중의 NE가 뇌혈액 관문을 통과하여야 하는데 그럴 가능성이 희박하므로 이런 논리로 결론할 수는 없다는 것이다. 다음, idazoxan의 항이뇨작용을 단순히 ADH 작용만으로 해설할 수 없는 이유가 또 있다. ADH 분비 증가에 따른 항이뇨작용은 Na^+ channel의 활성화에 의하여 E_{Na}가 감소한다 하여도 E_K의 증가 현상은 나타나지 않는다. 그러나 본 실험에서는 E_K가 증대하였고, 그 결과 K^+/Na^+ 비가 증가하였다. 이런 것들은 aldosterone의 Na-K-교환 펌프(Hardman 등, 1996)의 활성화에서 비롯되는 것으로 해석되어진다. Aldosterone은 부신피질에서 분비

되므로(Hardman 등, 1996) 정맥내 투여한 idazoxan에 의하여 나타날 수 있으나 경동맥내로 투여하였을 때는 나타날 가능성이 없다. 그러나 이 idazoxan의 항이뇨작용을 ADH의 작용없이 aldosterone의 작용만으로 해석할 수 없는 것은 단순히 aldosterone의 작용이라면 E_{Na}의 감소 및 E_K의 증가와 이에 따른 K^+/Na^+ 비가 증대할 뿐 아니라 신장 생리학적으로 C_{H_2O}의 증가현상도 나타나야 한다(Hardman 등, 1996). 그러나 본 실험에서는 C_{H_2O}의 현저한 감소가 나타났으므로 ADH의 작용을 고려하지 않을 수 없다. 한편으로 한쪽 신장동맥내 투여한 idazoxan의 투여 신장에서의 이뇨작용을 검토하면 α_2-수용체 차단작용으로는 설명할 수 없는 GFR과 RPF의 증가에 따른 이뇨작용과 더불어 E_{Na}와 E_K가 증가하였다. 이때 여과분율(FF=GFR/RPF×100)은 변하지 않았다. 따라서 idazoxan은 α_2-수용체 차단작용 외에 다른 기전을 고려할 수 밖에 없다. 신장내의 신경은 주로 교감신경이 주로 분포되어 있고 이것의 흥분은 근위세뇨관에서 Na^+(Kim 등, 1980; Gill and Casper, 1972)과 fluid(Chan, 1980)의 재흡수 촉진과 신동맥에서 수입관의 수축에 따른 GFR과 RPF의 감소로 인하여 항이뇨작용을 나타내기 때문에 norephinephrine의 유리를 증가시키는 α_2 차단작용으로 설명하기 어렵다. GFR와 RPF의 변동은 사구체의 수입관(vas afferens)과 수출관(vas efferens)의 긴장도(tone)에 의하여 조절되며 수입관(vas afferens)의 긴장도(tone)가 감소하여 확장하면 GFR와 RPF가 다 같이 증가하지만 FF는 변화하지 않는 반면 수출관(vas efferens)의 긴장도(tone)가 감소하여 확장하면 RPF는 증가하나 GFR는 변화하지 않거나 감소하게 되므로 FF는 현저하게 감소하게 된다(Suh, 1966). 따라서 본 실험의 결과는 GFR와 RPF는 동시에 증가하였으나 FF가 변화하지 않았다. 따라서 사구체의 수입관(vas afferens)의 확장으로 평가된다. 이 실험에서 간단히 설명할 수 없는 것은 한쪽 신동맥내 투여한 idazoxan에 의하여 뇨량의 증가는 투여 신장에서만 나타났으나 E_{Na}와 E_K의 증가는 양쪽 신장에서 나타났다. 이런 현상은 신장에 존재하는 심방성 Na^+ 배설인자(ANF)(Struthers, 1990)와 어떤 관련이 있는가 하는 추측은 할 수 있으나 본 실험만으로 결론할 수 없는 사항이다. 경동맥내 투여한 idazoxan의 이뇨작용과 RPF의 현저한 증가에 대한 정확한 그 기전은 설명할 수 없으나 중추에서 α_2-수용체의 작용보다는 dopamine$_2$(D_2)수용체와 관련된다는 것과 그 외에 다른 기전을 추측한 보고가 있다(이, 1980)는 것을 상기하면 idazoxan의 신장작용은 너무나 다양하게 영향을 미치는 것으로 사료된다.

참고문헌

Ahlqist, R.P.(1948). A study of adrenotropic receptors. *Am. J. Physiol.* **153**, 586-600.

Bello-Reuss, E., Trevino, D.L. and Gottschalk, C.W.(1976). Effect of renal sympathetic nerve stimulation on proximal water and sodium reabsorption. *J. Clin. Invest.* **57**, 1104-1107.

Burnatowska-Hledin, M. and Spielman, W.(1989). Vasopressin V_1 receptor on the principle cells of the rabbit cortical collecting tubule. *J. Clin. Invest.* **83**, 84-89.

Bylund, D.B.(1985). Heterogeneity of α_2-adrenergic receptors. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **22**, 835-843.

Bylund, D.B., Ray-Prenge, C. and Murphy, T.J.(1988). α_{2A} and α_{2B}-adrenergic receptor subtypes: Antagonist binding and cell lines containing only one subtype. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **245**, 600-607.

Chan, Y.L.(1980). The role of norepinephrine in the regulation of fluid absorption in the rat proximal tubule. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **215**, 65-70.

Chaples, C.B., Doxey, J.C., Myers, P.L. and Roach, A.G.(1981). RX 781094, a new potent, selective actagonist of α_2-adrenergic receptors. *Br. J. Pharmacol.* **74**, 842-845.

Cho, H.K.(1991). Influence of intracerebroventricular idazoxan on rabbit renal function. *A thesis for medical degree of Chunnam University Graduate School.*

De wardner, H.E.(1973). The control of sodium excretion. In: *Handbook of Physiology. Section 8, Renal Physiology.* Americal Physiol. Soc., p. 677.

Gill, J.R., J_R. and Casper, A.G.T.(1972). Role of sympathetic nervous system in the renal response to hemorrhage. *J. Clin. Invest.* 48, 915-920.

Goldberg, M.R. and Robertson, D.(1983). Yohimbine; A pharmacological probe of the α_2-adrenoreceptor. *Pharmacol. Rev.* **35**, 143-280.

Gordon, R.D., Kuchel, O., Liddle, G.W. and Island, D.P.(1967). Role of the sympathetic nervous system in regulatory renin and adenosine production in man. *J. Clin. Invest.* **46**, 599-605.

Gottschalk, C.W.(1979). Renal nerves and sodium excretion. *Ann. Rev. Physiol.* **41**, 229-240.

Hardman, J.G., Molinoff, P.B. and Gilman, A.G.(1996). Goodman & Gilman's *The pharmacological Basis of Therapeutics.* 9th. ed. *McGraw-Hill, New York,* p. 227.

Hardman, J.G., Molinoff, P.B. and Gilman, A.G.(1996). Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed.* McGraw-Hill, New York. p. 724.

Hardman, J.G., Molinoff, P.B. and Gilman, A.G.(1996). Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th. ed.* McGraw-Hill, New York, pp. 1467-1468.

Hoffman, W.E.(1979). Central cardiovascular and antidiuretic action of adrenergic drugs. *Neuropharmacology.* **18**, 712.

Kim, J.K., Linas, S. and Schrier, R.W.(1980). Catechalamines and sodium transport in the kidney. *Pharmacol. Rev.* **31**, 169-178.

고석태, 김기환(1983). Clonidine이 개의 신장 기능에 미치는 영향. *약학회지.* **27**, 271-282.

고석태, 김해석, 최홍석(1997). α_2-아드레날린 효능약인 UK 14, 304의 신장 기능에 미치는 영향. *약학회지.* **41**, 498-511.

고석태, 최 인(1993). Clonidine의 개신장작용에 대한 yohimbine의 영향. *응용약물학회지*. **2**, 151-159

Kühn, E.R.(1974). Cholinergic and adrenergic release mechanism for vasopressin in the male rat: a study with injections of neurotransmitters and blocking agents into the 3rd ventricle. *Neuroendocrynology.* **16**, 255-264.

Langer, S.Z.(1974). Presynaptic regulation of catechalamine release. *Biochem. Pharmacol.* **23**, 1793-1800.

Langer, S.Z.(1977). Presynaptic receptors and their role in the regulation of transmittr release. *Brit. J. Pharmacol.* **60**, 4811-4817.

이상현, 고석태(1988). 개의 신장 기능에 미치는 Guanabenz 의 영향. *약학회지*. **32**, 258-273.

이영훈(1980). 흑뇌실내 clonidine의 가토 신장 기능에 미치는 영향. *전남대학교 대학원 의학과 1980년 도 박사 학위 논문*.

Michel, M.C., Brodde, O.E., Schnepel, B., Belnendt, J., Tschada, R., Mitulskey, H.J. and Insel, P.A.(1988). [^{3}H]idazoxan and some other α_2-adrenergic drugs also bind with high affinity to a noradrenergic site. *Mol. Pharmacol.* **35**, 324-330.

Olsson, K.(1970). Effect on water diuresis of infusions of transmitter substances into the 3rd ventricle. *Acta. Physiol. Scan.* **79**, 133-134.

Parini, A., Coupty, I., Graham, R.M., Uzielli, I., Atlas, D. and Lamier, S.M.(1989). Characterization of an imidazoline guanidium receptive site distinct from the α_2-adrenergic receptor. *J. Biol. Chem.* **264**, 11874-11878.

Phillips, B.A.(1944). *Quantitative Clinical Chemistry* by Peters and Van Slyke, Baltimore, Williams, Wilkins. Vol. 2. Methods.

Pitts, R.T.(1974). *Physiology of the Kidney and Body Fluids.* Year Book Med. Publ., 3rd. ed.

Schlondorff, D. and Levine, S.(1985). Ingibiton of vasopressin-stimulation water flow in toad bladder by phorbol myristate acetate, dioctanoyl-glycerol and RHC-80267. *J. Clin. Invest.* **76**, 1071-1078.

Shafer, J. and Troutman, S.(1990). c-AMP mediates the increase in opical membrane Na^+ conductance produced in rat CCD by vasopressin. *Am. J. Phsiol.* **259**, F823-F831.

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.

Sonnenberg, W. and Smith, W.(1988). Regulation of cyclic AMP methabolism in rabbit cortical collecting tubule cells by prostaglandins. *J. Biol. Chem.* **263**, 6155-6160.

Star, R.A., Nonoguchi, H., Balaban, R. and Knepper, M.(1988). A calcium and cyclic adenosine monophosphate as second messengers for vasopressin in the rat inner medullary collecting duct. *J. Clin. Invest.* **81**, 1879-1888.

Struthers, A.D.(1990). *Atrial Natriuretic Factor.* Blackwell Scientific Publications. London. pp. 117.

Suh, B.C.(1966). Action of serotonin on the renal function in the dog. *Korean J. Pharmacol.* **2**, 13-17.

Yakabu, M.A., Deighton, N.M., Hamilton, C.A. and Reid, J.L. (1990). Differens in the regulation of [^{3}H]idazoxan and [^{3}H] yohimbine binding sites in the rabbir. *Eur. J. Pharmacol.* **176**, 305-311.