

家兎의 腎臟機能에 미치는 側腦室內 Prostaglandin $F_{2\alpha}$ 의 影響

全南大學校 醫科大學 藥理學教室

鞠 永 棕 · 高 光 厚

=Abstract=

Influence of Prostaglandin $F_{2\alpha}$ given intracerebroventricularly on the renal function of the rabbits

Young Johng Kook and Kwang Hoo Ko

Department of Pharmacology, Chonnam University Medical School
Kwangju, Korea

The facts that PGE_2 produced diuresis in the rabbit when given into a lateral ventricle of the brain and that $PGF_{2\alpha}$ is abundantly found in the brain prompted us to investigate the effects of $PGF_{2\alpha}$ introduced directly into the ventricle on the renal function.

$PGF_{2\alpha}$ given intraventricularly in doses of 10 μg and 100 μg elicited prompt diuresis, 10-fold increase of sodium excretion and two-fold increment of potassium excretion. Free water reabsorption also increased along with the increased osmolar clearance. Neither renal plasma flow nor glomerular filtration rate did change significantly. This, along with the fact that the percentage of reabsorbed sodium filtered decreased from 99.5 to 93.9, indicates the tubular site of the diuretic and natriuretic action.

Atropine pretreatment did not influence the renal effects of intraventricular $PGF_{2\alpha}$. Intravenously administered $PGF_{2\alpha}$ in doses of 30 to 100 μg did not produce any significant change in renal function. Intraventricular $PGF_{2\alpha}$ had no effect on the systemic blood pressure, whereas intravenous administration brought about a transient hypotension.

These observations suggest that $PGF_{2\alpha}$ induces diuresis and natriuresis via central mechanism, that the site of the action resides in renal tubules, and that the reabsorption of sodium is inhibited in the proximal tubule, possibly through mediation of certain humoral agent. Overall, it is suggested that $PGF_{2\alpha}$ might play a role in regulating renal function through the center.

緒 言

本 教室에서는 앞서 prostaglandin E_2 를 家兎의 側腦室內로 投與하였을 때 甚한 利尿作用과 아울러 尿中 Na^+ 및 K^+ 의 排泄量의 增加가 招來됨을 觀察 報告한 바있다¹⁾. 이 때의 腎臟의 血流量學的인 變動을 보면 腎血流量는 急激히 增加하였으나 絲球體濾過率은 變動하지

않아 그 利尿作用은 細尿管에 있어서의 Na^+ 再吸收의 減少에 起因하며, 또한 이같은 Na^+ 再吸收의 減少는 postglomerular resistance의 減少에 由來됨을 推論할 바 있다.

한편 prostaglandin에는 많은 異性體 또는 analogue가 있고 또 그 作用도 서로 크게 差異가 있음이 알려져 있으며²⁾, 특히 腦中에는 prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$)가 가장 많이 存在함이 밝혀졌으나³⁾ 腦에 있어서의

$PGF_{2\alpha}$ 의 役割에 關하여서는 아직 確실히 알려진 바가 없으며, 특히 中樞를 通한 腎臟機能의 調節에 關한 作用은 알려진 바 없다. 따라서 著者들은 $PGF_{2\alpha}$ 를 家兎의 側腦室內로 直接投與하였을 때 腎臟機能에 어떠한 變動이 오는가 觀察코자 하였다.

實驗材料 및 方法

實驗에는 體重 1.8~2.2 kg의 成熟家兎를 性의 區別 없이 使用하였다.

麻醉는 1g/kg의 urethane의 皮下注射로 行하였으며, 토끼는 背位로 固定하여 氣管에 카누레를 넣어 呼吸을 容易케 하여 두고 一側의 頸靜脈에다 가는 PE管으로 注射液에 連結 30 ml/hr의 速度로 注射液을 實施하였다. 注射液은 40 mg% PAH, 0.3% creatinine, 3% glucose를 包含하는 0.3% NaCl 溶液이다.

다음 下腹部를 恥骨縫合 바로 위에서 正中線을 따라 小切開를 加하여 膀胱을 露出, 앞으로 翻轉시킨 뒤 兩側의 輸尿管에다 各各 No. 50의 PE管을 挿入 小試驗管에다 集尿하였다.

側腦室內로 藥物을 投與하는 方法은 文⁴⁾의 記述에 따랐다. 即 토끼를 腹位로 바꾸어 頭皮를 正中線을 따라 切開하여 頭頂骨을 露出시킨 다음, 左手로써 動物의 頭部를 固定하고 後頭結節로 부터 前方으로 約 1.5 cm, 側方으로 約 0.5 cm 되는 部位에 最大直徑 1.5 mm의 송곳으로 穿孔하였다. 이어 外徑 1.5 mm, 길이 約 3 cm의 PE管을 조심스럽게 挿入하여 腦脊髓이 올라오며 搏動을 볼 수 있게 되던 管을 막아 두었다가 藥物投與를 하였다. 이때의 容量은 0.2 ml를 超過치 아니하였다. 實驗이 끝난 뒤에는 少量의 methylene blue 液을 注入한 直後 賭殺하여 腦室을 切開하여 카누레의 位置를 確認하였다.

注射液 시작 後 3~4時間 지나면 尿量이 增加하여 一定하여 지는데 이때 2~3회의 10분씩의 對照集尿期를 둔 다음 側腦室內에 藥物을 投與하고 이어 4~5회의 集尿를 하였다. 每 集尿期間의 中間에 一側股動脈에 挿入하여 heparin-saline(400 u/ml)로 채워 둔 管으로부터 採血하여 即時 遠沈, 血漿을 分離하여 尿試驗과 함께 分析에 供하였다.

Creatinine 定量은 Phillips⁵⁾의 方法에 依하였고 PAH는 Smith 等⁶⁾의 方法에 따랐으며, Na^+ 와 K^+ 는 flame photometry 로써 測定하였고 Osmolality는 "Advanced" osmometer 로써 測定하였다.

$PGF_{2\alpha}$ 는 tromethamine salt 로서 Upjohn 會社에

서 寄贈 받았으며 投藥直前에 0.9% 食鹽水에 녹여 使用하였으며, 投與量은 家兎의 體重이 고르기 때문에 頭當으로 換算하였다.

實驗結果

[I] 10 μ g, ivt의 作用

側腦室內로 $PGF_{2\alpha}$ 10 μ g을 投與하였을 때의 腎臟機能의 變動을 第1表에 綜合하였다. 여기에서는 8例의 實驗例의 平均値와 標準誤差를 나타내고 있다. $PGF_{2\alpha}$ 10 μ g의 側腦室內 投與 直後부터 尿量이 增加하기 시작하여 10~20分後에는 約倍로 有意한 增加를 보였으며 이때 腎血流(C_{PAH}) 및 絲毬體濾過率(C_{Cr})은 처음 10分 동안에 若干의 增加 傾向을 보였을 뿐 有意하지는 않았다. 이때 FF (filtration fraction, C_{Cr}/C_{PAH})도 有意한 變動을 볼 수 없었다. 그러나 尿中에 排泄되는 Na^+ 量은 投藥直後에 벌써 3.5배 다음 10分間에는 約 5배에 達한 뒤 1時間 後에 元水準으로 回復되었으며 K^+ 의 排泄도 20分 동안에 約倍로 有意한 增加를 보였다. 이와 같은 電解質의 尿中排泄의 增加를 反映하여 Cosm도 投藥後 40分間 有意한 增加를 보였다. 이때 細尿管에서의 水分再吸收의 尺度인 $T_{H_2O}^{20}$ 도 처음 20分間에 有意한 增加를 보여 尿의 濃縮能力이 增加함을 보여주고 있다.

[II] 100 μ g, ivt의 作用

投與量을 增加시켜 100 μ g을 側腦室內로 投與하였을 때의 腎臟機能의 變動을 第2表에 綜合하였다. 尿量의 變動은 10 μ g 投與時보다 더 커서 10~20分後에는 對照値의 3배에 達하였으며 作用期間은 더 길었다. 腎血流 및 絲毬體濾過率 그리고 濾過分率 (filtration fraction)도 큰 變動을 볼 수 없으나 尿中 Na^+ 排泄量은 急激히 增加하여 約 10배에 達하였으며 1時間 後에까지 高度로 有意한 增加를 보였다. 이때 濾過된 Na^+ 의 再吸收率은 99.5%의 對照値에서 93.9%까지 高度로 有意하게 減少됨을 볼 수 있었다. 尿中 K^+ 排泄量은 처음 20分間 有意하게 增加하였다. Cosm도 40分까지 有意하게 增加하였으며 遊離水分再吸收는 若干의 增加 傾向을 보였다.

以上 $PGF_{2\alpha}$ 를 側腦室內로 投與하였을 때의 腎血流力學에는 큰 變動이 없이 natriuresis와 kaluresis 그리고 diuresis를 招來하며 이 때 natriuresis는 細尿管에서의 Na^+ 再吸收의 抑制에 起因한 것임을 알 수 있으며 腎臟의 濃縮能力은 減少하지 아니함을 알 수 있었다.

Table 1. Effect of PGF_{2α}, 10 μg ivt, on the renal function of rabbits

	Control	0'~10'	10'~20'	20'~40'	40'~60'	60'~80'
Vol(ml/min)	0.22 ± 0.04	0.37 ± 0.08	0.40* ± 0.09	0.28 ± 0.07	0.21 ± 0.04	0.14 ± 0.02
C _{PAH} (ml/min)	13.8 ± 2.4	19.1 ± 2.9	14.7 ± 4.3	14.5 ± 2.0	14.9 ± 2.7	10.3 ± 2.7
C _{cr} (ml/min)	6.18 ± 1.12	8.75 ± 1.47	7.38 ± 1.14	6.11 ± 0.98	6.16 ± 1.07	5.57 ± 0.97
FF(%)	45.7 ± 3.4	44.6 ± 2.3	40.1 ± 1.8	41.2 ± 2.5	38.1 ± 1.7	47.8 ± 4.1
U _{Na} V (μEq/min)	8.1 ± 4.8	28.0 ± 11.4	39.0* ± 13.2	23.1 ± 10.4	12.6 ± 4.8	4.7 ± 1.7
U _K V (μEq/min)	6.2 ± 1.0	11.9* ± 2.3	11.7* ± 2.0	8.5 ± 1.8	7.1 ± 1.3	5.3 ± 0.9
Cosm(ml/min)	0.46 ± 0.10	0.70* ± 0.14	0.73** ± 0.14	0.56* ± 0.12	0.47 ± 0.08	0.34 ± 0.05
T _{H₂O} ^c (ml/min)	0.26 ± 0.06	0.35* ± 0.13	0.34** ± 0.07	0.29 ± 0.06	0.27 ± 0.05	0.20 ± 0.04

Mean ± S.E. from 8 experiments. Vol.=urine flow rate: C_{PAH}, C_{cr} and Cosm are clearances of Para-Amino-Hippuric acid, creatinine and osmolar substances, resp: U_{Na}V and U_KV are excreted amounts of sodium and potassium: T_{H₂O}^c is reabsorbed amount of osmotically free water: FF=filtration fraction. * = p < 0.05, ** = p < 0.01, differing from control values.

Table 2. Effects of PGF_{2α}, 100 μg ivt, on the renal function

	Control	0'~10'	10'~20'	20'~40'	40'~60'	60'~80'
Vol(ml/min)	0.18 ± 0.08	0.40 ± 0.10	0.46* ± 0.11	0.38* ± 0.07	0.34 ± 0.07	0.20 ± 0.04
C _{PAH} (ml/min)	16.9 ± 3.0	17.7 ± 1.8	18.3 ± 1.3	14.1 ± 1.3	13.7 ± 1.5	10.7 ± 1.7
C _{cr} (ml/min)	6.61 ± 0.72	6.95 ± 0.46	7.09 ± 0.61	5.68 ± 0.32	5.65 ± 0.38	4.80 ± 0.51
FF(%)	42.0 ± 4.2	40.6 ± 3.5	39.6 ± 4.5	41.3 ± 3.4	43.8 ± 5.7	48.3 ± 5.6
U _{Na} V (μEq/min)	5.7 ± 2.6	39.6* ± 12.8	50.0** ± 12.0	48.3** ± 11.7	40.4** ± 10.8	15.4 ± 4.2
Reab _{Na} (%)	99.5 ± 0.2	96.0* ± 1.2	94.5** ± 1.2	93.9** ± 1.3	94.8** ± 1.4	97.8 ± 0.6
U _K V (μEq/min)	6.2 ± 0.8	11.8* ± 2.2	10.9* ± 1.7	7.8 ± 1.4	6.7 ± 1.1	5.4 ± 1.1
Cosm(ml/min)	0.39 ± 0.05	0.71* ± 0.13	0.77** ± 0.11	0.67* ± 0.10	0.62 ± 0.10	0.41 ± 0.07
T _{H₂O} ^c (ml/min)	0.29 ± 0.07	0.43 ± 0.10	0.42 ± 0.07	0.38 ± 0.08	0.36 ± 0.06	0.28 ± 0.06

Mean and standard error from 6 experiments. Reab_{Na}=fraction of reabsorbed sodium which was filtered.

〔Ⅲ〕側腦室內 PGF_{2α}의 腎臟作用에 미치는 atropine 前處置之 影響

PGE₂의 利尿作用은 迷走神經切斷 또는 atropine의 前處置之에 依하여 抑制된다는 事實¹⁾에 비추어 PGF_{2α}의 腎臟作用도 이와같은 atropine 前處置之에 依하여 어떠한 影響을 받는지 알아 보았다. 第1圖은 atropine 2mg/kg을 對照集尿前 約 1時半에 靜脈內로 投與한 뒤 10 μg의 PGF_{2α}를 側腦室內로 投與한 實驗例 6例의 平均値 및 標準誤差를 atropine 前處置之하지 않은

對照實驗群과 함께 圖示한 것이다. Atropine 前處置之群은 對照群에서 볼 수 있었던 一時的인 血流 및 濾過率의 增加 傾向이 없어졌으며 尿量 및 排泄量의 增加가 더 顯著한 듯 하였으나 兩群間에 有意한 差異는 없었다.

다음 第2圖은 100 μg 投與群에 있어서 atropine 前處置之의 影響을 본 것이다.

여기에는 各各 6例의 平均値 및 標準誤差를 나타낸 것이다. 腎血流은 atropine 前處置之群에서 약간 낮은 對照值을 보이나 PGF_{2α}에 依한 增加傾向은 없으며 絲襪

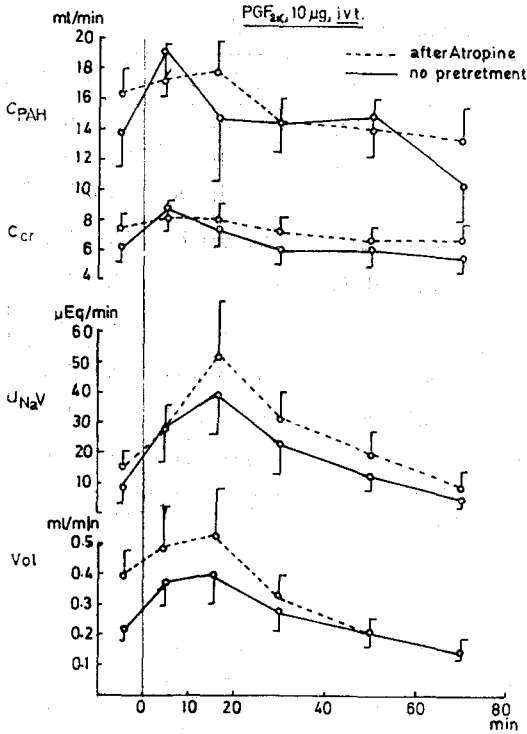


Fig. 1. Influence of atropine pretreatment on the renal effects of 10 μ g intraventricular prostaglandin $F_{2\alpha}$. Solid lines represent experiments without atropine-pretreatment, broken lines those with pretreatment. Mean values from 8 experiments for the "no pretreatment" group and from 6 experiments for the "after atropine" group with one standard error for each value are shown. At 0 min, $PGF_{2\alpha}$ was given. No significant differences between both groups are noted.

體濾過率은 兩群 모두 變動이 없으며 同一하였다. 尿量 및 Na^+ 排泄量은 atropine 前處置群에서 對照值가 若干 더 높았으나 $PGF_{2\alpha}$ 投與後의 增加도 더 顯著하였으나 兩群間에 統計的으로 有意한 差異는 發見할 수 없었다. 그外 尿中 K^+ 排泄의 增加, Cosm의 增加 그리고 $TcH_{2}O$ 의 變動도 兩群間에 差異가 없었으며 Na^+ 再吸收도 atropine 前處置群의 對照值 $97.8\% \pm 0.80$ 에서 20~40分 사이에 $91.5 \pm 1.8\%$ 로 低下되였으나 對照群과 有意한 差가 없었다.

以上 $PGF_{2\alpha}$ 의 側腦室內 投與에 따른 腎臟機能의 變動에 있어서는 PGE_2 의 境遇와는 달리 atropine 前處置에 依하여 何等 影響을 받지 아니함을 알 수 있었다.

[N] 靜脈內 $PGF_{2\alpha}$ 의 作用

이와같은 側腦室內 $PGF_{2\alpha}$ 의 作用이 中樞를 통한 作

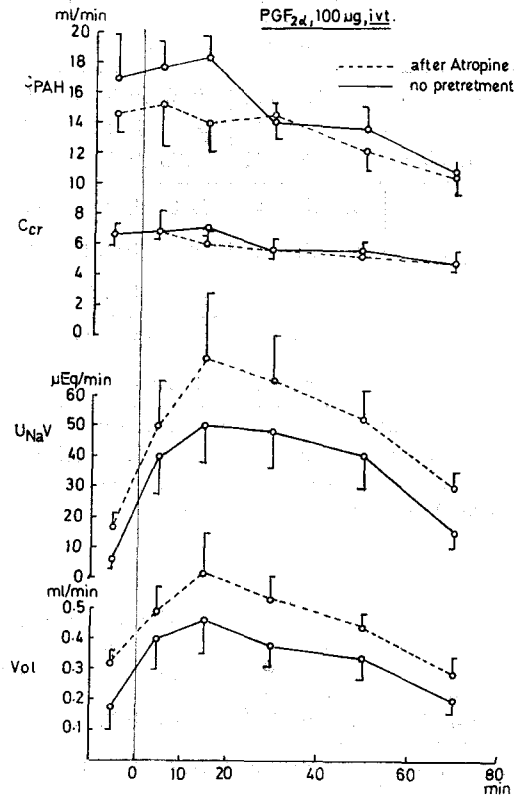


Fig. 2. Influence of atropine pretreatment on the effects of 100 μ g $PGF_{2\alpha}$, ivt. Values from 6 experiments for each group are depicted. No significant difference is noted between both groups.

用인지 或은 全身循環을 通하여 腎臟에 到達하여 나타난 腎臟에 對한 直接作用인지 알고자 하여 $PGF_{2\alpha}$ 를 靜脈內로 投與하였을 때의 腎臟作用을 檢討하여 보았다. $PGF_{2\alpha}$ 30 μ g을 靜脈內로 投與한 40例에 있어서 腎臟機能은 10分後부터 腎血流, 絲絨體濾過率, 尿量 및 Na^+ 排泄量의 若干의 減少傾向을 볼 수 있을 뿐 有意한 變動을 볼 수 없었다. 第3圖은 靜脈內로 100 μ g을 投與한 6例의 腎臟機能의 變動을 보여 주는 그림이다.

여기에 있어서 腎血流은 投與直後에 一時的인 若干의 增加傾向이 있었으나 곧 下降하였으며 何等 有意한 變動을 볼 수 없다. 絲絨體濾過率은 全히 큰 變動을 보이지 않으며 尿量 및 Na^+ 排泄量도 有意한 變動이 없음을 알 수 있다. 即 $PGF_{2\alpha}$ 를 靜脈內로 投與하였을 때는 側腦室內로 投與할 때 볼 수 있던 利尿作用 및 natriuresis를 볼 수 없었다.

또한 血壓의 變動을 觀察한 實驗에 있어서 靜脈內로

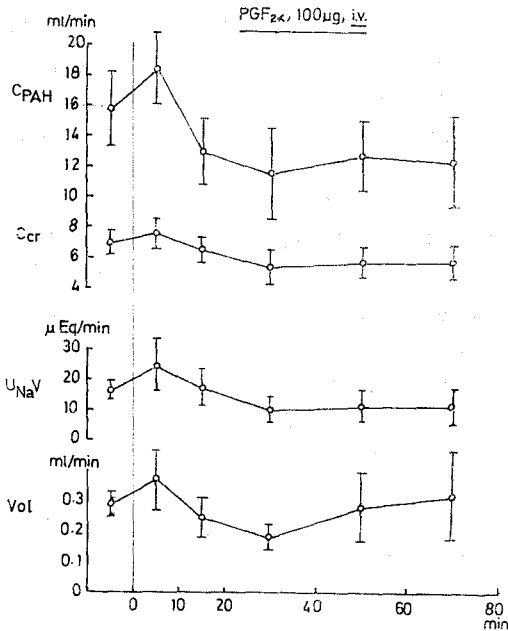


Fig. 3. Changes of renal function after the intravenous administration of 100 μg PGF_{2α}. No significant changes from the control values are noted.

10 μg을 투여하면 平均 2.1±3.1 mmHg(n=8)의 一時的인 血壓下降을 나타냈고 30 μg에서는 12.5±6.9 mmHg (n=6)의 下降을 100 μg 투여한 10例에서는 16.3±4.0 mmHg의 血壓下降後 10~20分에는 元狀으로 回復되었다. 그러나 PGF_{2α}를 側腦室內로 투여한 例에 있어서는 100 μg으로도 何等의 血壓變動을 觀察할 수 없었다.

考 按

本研究의 結果 PGF_{2α}를 側腦室內로 투여하면 甚한 natriuresis와 이에 따르는 利尿作用이 招來됨을 알 수 있다. 이와같은 作用은 靜脈內 投與實驗 結果 및 血壓에 미치는 影響 등으로 미루어 보아, 腎臟에 對한 直接的인 作用이 아니고 腦안의 어떠한 機轉에 依한 二次的인 作用임을 알 수 있다.

이와같은 利尿作用의 腎臟內 作用點을 考按해 보면, 우선 腎血流과 糸絨體濾過率 그리고 濾過分率이 不變하였으므로 腎臟의 血流力學的인 變動에 起因한 것이 아님을 알 수 있으며 腎細尿管에 있어서는 再吸收의 抑制에 起因함을 알 수 있다. 이 點은 濾過된 Na⁺의 再吸收率이 99.5%에서 93.9%까지 減少되는 것으로 立證되었다. 腎細尿管에 있어서 Na⁺再吸收가 抑制되는

部位에 關하여서는 直接的인 證據가 없으나 現今의 腎臟生理學的의 知見⁷⁾으로 미루어 推論하여 보면 다음과 같다.

첫째, 遠位部가 아니다.

K⁺는 近位細尿管에서 全部 再吸收되고, 尿中에 排泄되는 K⁺는 細尿管의 遠位部에서 分泌된 것이^{8,9)}, 이때의 K⁺의 分泌는 遠位細尿管에 存在하는 強力한 Na-pump의 作用으로 內腔內에 發生한 -50 mV의 電位差에 따라 受動的으로 일어날 것이다. 따라서 遠位細尿管에 있어서 Na⁺再吸收가 抑制되면 內腔內 電位差가 減少하여 K⁺의 分泌가 增하게 되므로 尿中에 Na⁺排泄의 增加와 同時에 K⁺排泄의 減少가 일어날 것이며, Triamterene이나 amiloride 같은 “K-sparing” diuretics는 遠位部에서 再吸收를 抑制하는 것으로 알려져 있다¹⁰⁾. 그러므로 本研究에 있어서는 natriuresis와 同時에 kaluresis가 있었으므로 그 作用場所가 遠位部가 아님을 推測할 수 있다.

둘째, Henle's loop의 上行脚도 아니다.

Henle's loop는 對向流增幅系를 이루고 있으며 Henle's loop의 上行脚에 있어서 水分을 同伴치 않는 Na⁺의 再吸收가 尿의 濃縮 또는 稀釋에 있어서 가장 中心的인 要因이다⁷⁾. 이 上行脚에 있는 Na-pump가 抑制되면 遠位曲細尿管의 첫 部分에 항상 存在하는 低張性이 減少할 것이며 따라서 ADH(抗利尿激素)의 不在時 即 水利尿時에는 C_{H₂O}의 減少를 招來하고 또 反對로 ADH의 存在時 即 抗利尿時에 있어서는 濃縮能力의 減少 即 T_{C_{H₂O}}의 減少를 招來하게 된다¹¹⁾. 最近에 導入된 가장 強力한 利尿劑 furosemide나 ethacrynic acid 등은 Henle's loop의 再吸收를 抑制하는 것으로 알려져 있다¹²⁾. 本研究의 結果는 水利尿時의 觀察은 없으나 高張의 尿 即 濃縮된 尿를 排泄하고 있는 狀態에서의 實驗인 마 遊離水分再吸收(T_{C_{H₂O}})가 減少하지 아니하고 오히려 增加하였으므로 Henle's loop의 上行脚에서의 再吸收에는 아무런 影響을 미치지 못한 것으로 짐작된다.

셋째로, 近位細尿管에 있어서의 Na⁺再吸收의 抑制가 가장 合當하다. 近位細尿管에 있어서의 再吸收는 等張的으로 일어나며 濃縮 또는 稀釋을 하지 않으므로 近位細尿管에 있어서의 Na⁺再吸收의 抑制는 그 보다 下位部 即 Henle's loop와 遠位細尿管에 供給되는 負荷의 增加 即 Na-pump에 대한 基質의 供給增加를 가져 오기 때문에, Henle's loop의 上行脚에서는 더 많은 Na⁺가 再吸收되어 乳頭部의 高張性이 增加하게 되고, 따라서 尿의 濃縮 即 T_{C_{H₂O}}가 더 增加할 것이며, 遠位細尿管에서는 Na⁺의 再吸收의 促進에 따른 K⁺分泌의

增加를 가져올 것으로 推論되며 本研究의 結果도 이와 같이 說明할 수 있다고 믿어진다.

이와같은 側腦室內 $PGF_{2\alpha}$ 의 利尿作用 및 natriuresis는 2mg/kg i.v.의 atropine 前處置에 依하여도何等 影響을 받지 아니하고 그대로 出現하였다. 이 點은 側腦室內 PGE_2 에 依한 利尿作用과 뚜렷하게 다른 點이다. 側腦室內 PGE_2 는 一時的으로 甚한 腎血流의 增加와 絲絨體濾過率의 減少를 가져오며 따라서 postglomerular capillary 內의 oncotic pressure의 低下로 因한 Na^+ 再吸收의 低下가 일어난 것으로 推論되었으며, 또한 이러한 血流力學的인 變動 即 絲絨體의 輸出管(vas efferens)의 擴張은 atropine 前處置로써 除去되고 natriuresis도 消失되므로 側腦室內 PGE_2 의 利尿作用은 cholinergic fiber를 통한 腎臟內 血管擴張作用에 起因한 것이라고 推測되었다¹⁾. $PGF_{2\alpha}$ 의 實驗結果는 그와 같은 cholinergic nerve를 통한 血流力學的인 것이 아니고 細尿管에서의 Na^+ 再吸收 機能에 對한 直接的인 抑制임을 알 수 있다. 腎細尿管의 隣近에 cholinergic fiber, adrenergic fiber 등의 많은 分布가 確認되어 있으나^{13,14)} Na^+ 再吸收 能力에 對한 이들 神經要素의 影響에 關하여는 아직 뚜렷한 證據가 없다. 따라서 本研究의 結果 即 腎細尿管에서의 Na^+ 再吸收의 抑制는 神經要素를 통한 것이라기 보다는 어떤 未知의 humoral agent에 依한 것이라고 推測하는 것이 더 妥當하다고 생각된다.

腦에서 由來하는 natriuretic hormone의 存在에 關하여서는 여러 證據가 提示되어 있다. Andersson 등^{15,16)}은 羊의 第三腦室에다 高張性 食鹽水를 注入하면 심한 natriuresis와 kaluresis를 招來하며 이 作用은 aldosterone 또는 ADH 그리고 絲絨體濾過率의 增加와 無關함을 提示하여 hypothalamus가 Na^+ 排泄을 調節하고 있음을 보여 주었으며 또 Dorn 등은 개¹⁷⁾에 있어서 그리고 흰쥐¹⁸⁾에 있어서도 高張食鹽水의 第三腦室內 注入으로써 심한 natriuresis가 招來됨을 觀察하였으며 또한 흰쥐의 第三腦室 또는 側腦室內에 carbachol을 投與하면 亦是 심한 natriuresis를 일으키며 이 作用은 腦下垂後葉의 有無에 無關하며 어떤 humoral natriuretic hormone의 遊離에 依한 것이라고 主張하고 있다¹⁹⁾. 이때 遊離되어 나오는 “natriuretic hormone”의 本體에 對하여서는 아직 究明된 바 없으며 또한 等張 또는 高張食鹽水의 全身負荷時에 일어나는 近位細尿管에서의 Na^+ 再吸收의 抑制時에 나오는 物質^{20,21)}과 어떠한 關係가 있는지 알려진 바 없다. 本研究의 結果 腦에서 遊離되어 近位細尿管에서 Na^+ 再

吸收를 抑制하는 것으로 推測되는 物質도 이들 “natriuretic hormone”과 同一한 것인지 다른 것인지를 알 수 없으며, 앞으로 cross-circulation에 依한 確認, 더 나아가서 그와같은 hormone의 分離等 研究 究明하여야 할 課題이다.

Prostaglandin은 1934년에 Von Euler에 依하여 사람의 精液과 羊의 前立腺에서 發見된 脂液性酸으로서 1960년에 Bergströna 등에 依하여 化學的으로 純粹하게 分離가 되고, ether에 잘 녹는 PGE 와 緩衝液에 잘 녹는 PGF 의 2種이 있음이 알려졌고 그化學的 構造가 알려진 뒤에(1963) 많은 異性體가 發見되었다²⁾. 이 prostaglandin은 前立腺 뿐 아니라 거의 모든 組織과 體液內에 存在하며 諸般 homeostasis에 重要な 役割을 하고 있으며 腦에는 主로 $PGF_{2\alpha}$ 가 많이 들어 있으며 PGE_1 은 닭, 마우스, 고양이 등에 있어서 鎮靜·靜穩作用이 있으며, leptazol이나 電氣衝擊에 對한 抗痙攣作用이 있고, stupor와 catatonia를 일으키나, 이에 反하여 $PGF_{2\alpha}$ 는 닭에서 鎮靜作用을 일으키지 않고 오히려 下肢의 伸展과 頸部의 後弓反張이 있으며, 마우스에 있어서는 전혀 抗痙攣作用이 없고, 고양이에서도 전혀 catatonia나 stupor를 일으키지 않음이 觀察되었다²²⁾. 이와같이 PGE 와 PGF 는 構造가 아주 類似하지만 中樞에 있어서의 作用에 顯著한 差異가 있으며 腦囊에 多量 存在하는 $PGF_{2\alpha}$ 가 腦의 重要な 機轉과 특히 排泄의 調節機能과 密接한 關聯이 있음을 짐작할 수 있다.

總 括

$PGF_{2\alpha}$ 10~100 μg 을 家兔의 側腦室內로 投與하면 尿量의 增加와 아울러 尿中 Na^+ 排泄量의 顯著한 增加와 K^+ 排泄量의 增加를 招來하였다. 이때 Cosm의 增加와 아울러 $T^C_{H_2O}$ (遊離水分 再吸收)의 增加를 볼 수 있었으며, 腎血流과 絲絨體濾過率은 變動하지 아니하였다.

이와같은 側腦室內 $PGF_{2\alpha}$ 의 利尿作用은 atropine 前處置에 依하여 影響받지 아니하였다. $PGF_{2\alpha}$ 를 靜脈內로 投與한 實驗例에서는 30~100 μg 의 量으로도 아무런 腎臟機能의 變動을 볼 수 없었으며 一時的인 血壓下降을 招來하였다. 反面 側腦室內로 投與한 例에서는 100 μg 의 量으로도 全身血壓의 變動은 볼 수 없었다.

以上の 實驗成績으로 $PGF_{2\alpha}$ 를 側腦室內로 投與하면 中樞를 통하여 腎臟에 있어서의 Na^+ 再吸收를 抑制하며 또 이때의 作用場所는 近位細尿管임을 推測할 수 있으며, 神經을 通하는 作用보다는 오히려 어떤 humoral

agent를 통한 作用이라고 推測할 수 있다. 如何든 PGF_{2α}는 中樞를 통한 腎臟機能의 調節에 있어서 어떠한 役割을 하고 있음이 示唆되었다.

(The authors wish to thank Upjohn company for the generous donation of prostagandins)

참고 문헌

- 1) Kook, W.Y.: *Influence of prostaglandin E₂ administered intraventricularly on the renal function of the rabbit.* Chonnam Med. J. 11: 883-893, 1974.
- 2) Horton, E.W.: *Prostaglandins. Monographs on endocrinology, Vol. 7, Springer, 1972.*
- 3) Samuelsson, B.: *Identification of a smooth muscle-stimulating factor in bovine brain.* Biochim. biophys. Acta 84:218-219, 1964.
- 4) Moon, Y.B.: *Influence of intraventricular phenoxybenzamine on some actions of 5-hydroxytryptamine.* Chonnam Med. J. 1:131-142, 1964.
- 5) Phillips, R.A.: *In: Quantitative clinical chemistry, Vol. 2, Methods, edited by J.P. Peters and D.D. van Slyke, Williams & Wilkins, 1944.*
- 6) Smith, H.W., Finkelstein, N., Aliminos, L., Crawford, B. and Graber, B.: *The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man.* J. Clin. Invest. 24:388-404, 1945.
- 7) Pitts, R.F.: *Physiology of the kidney and body fluids. Yearbook Med. Publ., 3rd ed. 1974.*
- 8) Brenner, E.M. and Berliner, R.W.: *The transport of potassium. Handbook of Physiology, Sec. 8, pp. 497-519.*
- 9) Grantham, J.J.: *Renal transport and excretion of potassium. The Kidney, edited by B. M. Brenner and F.C. Rector, Jr. W.B. Saunders Co., 1975, Vol. I, pp. 299-317.*
- 10) Stoner, L.C., Burg, M.B. and Orloff, J.: *Ion transport in cortical collecting tubule: effect of amiloride.* Am. J. Physiol. 227: 453-459, 1974.
- 11) Suki, W., Rector, F.C. Jr., and Seldin, D.W.: *The site of action of furosemide and other sulfonamide diuretics in the dog.* J. Clin. Invest. 44:1458-1469, 1965.
- 12) Goldberg, M.: *The renal physiology of diuretics. Handbook of Physiology, Sec. 8, Renal Physiology, Amer. Physiol. Soc. 1973, pp. 1003-1031.*
- 13) McKenna, O.C., Angelakos, E.T.: *Acetylcholinesterase-containing nerve fibers in the canine kidney.* Circ. Res. 23:645-651, 1968.
- 14) McKenna, O.C. and Angelakos, E.T.: *Adrenergic innervation of the canine kidney.* Circ. Res. 22:345-354, 1966.
- 15) Andersson, B., Jobin, M. and Olsson, K.: *Stimulation of urinary salt excretion following injections of hypertonic NaCl-solution into the 3rd brain ventricle.* Acta. physiol. scand. 67:127-128, 1966.
- 16) Andersson, B., Dallman, M.F. and Olsson, K.: *Evidence for a hypothalamic control of renal sodium excretion.* Acta physiol. scand. 75: 496-510, 1969.
- 17) Dorn, J.B., Levine, N., Kalen, G. and Rothb-aller, A.B.: *Natriuresis induced by injection of hypertonic saline into the third cerebral ventricle of dogs.* Proc. Soc. Exp. Bio. & Med. 131:240-242, 1969.
- 18) Dorn, J. and Porter, J.C.: *Diencephalic involvement in sodium excretion in the rat.* Endocr. 86:1112-1117, 1969.
- 19) Dorn, J., Antunes-Rodrigues, J., and McCann, S.M.: *Natriuresis in the rat following intraventricular carbachol.* Am. J. Physiol. 219: 1292-1298, 1970.
- 20) Wardener, H.E. de, Mills, I.H., Clapham, W. F. and Hayter, C.J.: *Studies on the efferent mechanism of the sodium diuresis which follows the administration of intravenous saline in the dog.* Cli. Sci. 21:249-258, 1961.
- 21) Dirks, J.H., Cirksena, W.J., and Berliner, R. W.: *The effect of saline infusion on sodium reabsorption by the proximal tubule of the dog.* J. Clin. Invest. 44:8160-1170, 1965.
- 22) Horton, E.W. and Main, J.H.M.: *Differences in the effects of prostaglandin F_{2α}, a constituent of cerebral tissue, and prostaglandin E₁ on conscious cats and chicks.* Int. J. Neuropharmacol. 4:65-69, 1965.