側腦室內 Morphine 의 腎臟作用에 미치는 Phentolamine 의 影響

全南大學校 醫科大學 麻酔科學敎室

柳 鏡 淵 · 河 仁 鎭

= Abstract =

Influence of Phentolamine Pretreatment on the Renotropic Action of Intraventricular Morphine

Kyung Yun Yoo, M.D. and In Ho Ha, M.D.

Department of Anesthesiology, Chonnam University Medical School, Kwangju, Korea

Morphine has been known to produce antidiuresis when given directly into a lateral ventricle of the rabbit brain, mainly through hemodynamic changes brought about by nerve stimulation to the kidney. This study was attempted to find out whether adrenergic fibers are involved in the action.

Phentolamine, a potent α -adrenergic blocking agent, induced antidiuresis when given intravenously in a dose of 2 mg/kg. Morphine administered intracerebroventricularly 40 to 60 min. after phentolamine, when its effect is at the maximum, produced antidiuresis and typical changes in renal function, uninfluenced by the phentolamine pretreatment.

This observation indicates that adrenergic fibers do not participate in the renal action of intracerebroventricular morphine and it is suggested that nerve fibers of other types might be involved in the action.

緒 論

最近 家兎의 側腦室內에다 morphine 을 直接投與하던 中樞의 opiate receptor 를 通하여 腎臟機能에 큰 影響을 미친다는 事實이 報告된 바 있다¹⁾.

이때 腎臟機能의 變動은 主로 腎血流 및 絲絨濾過率의 減少에 起因하여 抗利尿, 電解質排泄의 減少等으로 나타나며 이와같은 腎臟作用은 腎臟으로 供給되는 神經을 遮斷함으로써 完全히 除去될 수 있음이 알려졌다¹⁾.

이와같이 腎臟으로 가는 神經을 通하여 中樞로부터 腎臟機能에 影響을 미칠 수 있는 內因性物質로는 Nor-epinephrine²⁾ Dopamine^{3,3)}, Acetylcholine^{4,5)}, 5-Hydroxytryptamine⁶⁾, Histamine⁷⁾, Oxytocin⁸⁾, Prostaglandin^{9,10)} 등이 알려져 있다. 이 중에서 Nor-epinephrine²⁾과 Histamine 은 腎機能에 抗利尿의인 影響을 미치나 α -adrenergic blocking agent 인 phentolamine에 의하여 그 作用이 遮斷되나 Dopamine²⁾

의 作用은 遮斷되지 아니하며 또한 側腦室內 phentolamine 의 抗利尿作用¹¹⁾ 역시 phentolamine 의 前處置에 의하여 遮斷되지 아니하였다. 이 點은 交感神經을 通하여 腎血流力學에 影響을 미치는 境遇에도 一律의으로 α -adrenergic receptor 를 通하여 일어나는 것이 아니며 藥物에 따라 다른 mechanism 에 의하여 作用할 수 있는 것을 示唆하고 있다. 따라서 本研究에서는 α -adrenergic blocking agent 인 phentolamine 이 側腦室內 morphine 의 腎臟作用에 어떠한 影響을 미치는가 觀察하여 morphine 의 作用이 傳達되는 nerve 의 性格을 구명하고자 하였다.

實驗材料 및 方法

實驗에는 成熟한 家兎(體重 1.6~2.2 kg)를 性の 區別없이 使用하였다.

麻酔는 1 gm/kg urethane 의 皮下注射로 行하였으며, 토끼는 背位로 固定하여 頸部를 露出, 氣管에 카뉴테를 넣어 呼吸을 容易하게 하여 두고 一側頸靜脈에

가느다란 PE管으로 注射液 pump에 連結하였다. 注射液은 3% glucose와 0.6% NaCl溶液에다 creatinine 및 PAH를 適宜한 量만큼 녹혀 30 ml/hr의 速度로 注入하였다.

다음 下腹部를 正中線을 따라 切開하여 膀胱을 露出 外轉한 뒤 兩側의 輸尿管에다 各各 No. 50 PE管을 넣어 小試驗管에 集尿하였다.

側腦室內에 藥物을 注入하는 方法은 文¹²⁾에 따랐다. 即 토끼를 腹位로 바꾸어 固定하고 頭皮를 切開하여 頭頂骨을 露出し킨 다음 左手로써 動物의 頭部를 固定하고 後部結節로부터 前方으로 約 1.5 cm 側方으로 約 0.5 cm 되는 部位에 最大直徑 1.5 cm의 空穴을 45°의 角度로 前內方으로 約 3 mm 前進시켜 硬腦膜을 鑿었다. 이어 外徑 15 mm, 길이 約 3 cm의 PE管으로 된 cannula를 空穴으로 穿孔한 자리에 挿入하면 腦脊髓液이 올라오며 搏動을 볼 수 있었다.

때로 腦組織片이 올라오면 徐徐히 이를 吸出 除去하였다. 藥物投與은 0.25 ml 주사기에 가는 針을 달아 徐徐히 cannula를 通하여 注入한 뒤 cannula를 막아 逆流을 防止하였다. 注入한 藥物의 容量은 0.2 ml를 超過하지 아니하였다. 實驗後에 少量의 methylene blue液을 側腦室內에 注入한 다음 冠狀縫合을 따라 腦室을 切開하여 cannula의 位置를 確認하였다.

注射液을 시작한 뒤 3~4時間 後에는 尿量이 增加하여 一定해지던 2~3회의 每 10~20分씩의 對照集尿期를 둔 다음 側腦室에 藥物을 投與하고 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 400 u/ml saline으로 채워 둔 PE管으로부터 採血을 하여 即時 遠沈, 血漿을 分離, 尿試料과 함께

分析에 供하였다.

Creatinine의 分析은 phillips¹³⁾의 方法에 依하였고 PAH는 Smith等¹⁴⁾의 方法에 따랐고 Na 및 K는 Flame photometry로써 Osmolality는 "Advanced" Osmometer로써 測定하였다.

Morphine은 hydrochloride로서 三省製藥社의 것을 使用하였고 phentolamine은 regitine methanesulfonate(CIBA)를 使用하였으며 投與量은 base로 換算하였다.

實驗結果

第1表는 먼저 morphine 10 μ g/kg을 側腦室內로 投與하였을때 家兔腎臟機能을 보여주는 實驗 6例의 綜合成績이다.

여기에서 볼 수 있는 바와같이 尿量은 平均 0.21 ml/min의 對照值에서 부터 곧 減少하기 시작하여 約 半에 이르렀으며 10分 以後부터는 有意한 減少를 나타냈다.

이때 腎血漿流(C_{PAH})도 平均 18.6 ml/min의 對照值에서 곧 減少하기 시작하여 40分後에는 約 半으로 有意한 減少를 보였고 絲絨體濾過率도 平均 8.63 ml/min의 對照值에서 부터 有意한 減少를 보여 40分 以後에는 對照值의 約 半에 達하였다.

이때 尿中 Na 및 K의 排泄量은 各各 平均 2.3, 5.7 μ Eq/min의 對照值에서 역시 減少하기 시작하여 Na는 40分 以後에 約 1/4로, K는 約 1/2로 減少하였으며 C_{osm} 은 이와같은 電解質排泄의 減少를 反映하여 減少의 傾向을 보였고 水分再吸收(T^cH_2O) 역시 減少의

Table 1. Effect of 10 μ g/kg Morphine, ivt., on the Renal Function of 6 Rabbits

(Mean $\pm$ S.E.)

	Control	0'~10'	10'~20'	20'~40'	40'~60'	60'~80'
Vol(ml/min)	0.21 $\pm$ 0.03	0.15 $\pm$ 0.03	0.12 $\pm$ 0.03*	0.11 $\pm$ 0.03*	0.10 $\pm$ 0.02*	0.08 $\pm$ 0.02**
C_{PAH} (ml/min)	18.6 $\pm$ 2.2	13.4 $\pm$ 2.1	12.3 $\pm$ 2.8	11.1 $\pm$ 3.4	9.4 $\pm$ 2.7	8.5 $\pm$ 2.9
C_{Cr} (ml/min)	8.63 $\pm$ 0.56	6.42 $\pm$ 0.69*	6.08 $\pm$ 1.04	4.94 $\pm$ 1.09*	4.38** $\pm$ 1.14	4.17** $\pm$ 1.20
$U_{Na}V$ (Eq/min)	2.3 $\pm$ 0.6	1.0 $\pm$ 0.2	1.0 $\pm$ 0.3	0.8 $\pm$ 0.3*	0.6* $\pm$ 0.2	0.6* $\pm$ 0.4
U_KV (Eq/min)	5.7 $\pm$ 0.4	5.0 $\pm$ 4.9	4.2 $\pm$ 1.1	3.3 $\pm$ 1.2	2.9 $\pm$ 1.2	2.9 $\pm$ 1.4
T^cH_2O (ml/min)	0.23 $\pm$ 0.04	0.25 $\pm$ 0.03	0.20 $\pm$ 0.04	0.18 $\pm$ 0.05	0.18 $\pm$ 0.05	0.15 $\pm$ 0.05

ivt: Intracerebroventricular administration

Vol:urine flow rate; C_{PAH} and C_{Cr} are clearances of PAH and creatinine;

$U_{Na}V$ and U_KV are amounts of excreted sodium and potassium, resp.; T^cH_2O is reabsorption of osmotically free water.

* = $p < 0.05$.

** = $p < 0.01$.

Table 2. Effect of Phentolamine, 2 mg/kg iv., on Renal Function(7 Rabbits)

(Mean±S.E.)

	Control	0' ~ 20'	20' ~ 40'	40' ~ 60'	' 60 ~ 80'
Vol(ml/min)	0.43±0.13	0.33±0.07	0.11±0.03*	0.19±0.05	0.25±0.12
C _{PAH} (ml/min)	20.4±0.13	15.5±2.1	15.1±1.9*	17.2±4.4	18.7±5.3
C _{cr} (ml/min)	7.99±0.29	6.18±0.40**	5.98±0.27***	6.02±1.18	6.75±1.20
U _{Na} V(μEq/min)	8.5±4.6	3.0±1.3	1.7±0.8	4.0±1.9	6.6±5.7
U _K V(μEq/min)	7.6±2.1	6.5±2.3	4.4±0.9	4.4±1.4	5.2±0.9

* = p < 0.05,

** p < 0.01,

*** p < 0.001

Table 3. Protocol of an experiment showing the influence of phentolamine, 2 mg/kg, i.v. on the renotropic action of 10 μg/kg morphine, ivt.

1.9 kg, Male gray rabbit.

10:00 Anesthesia with 1g/kg urethane, S.C. Trachea intubated, both ureters catheterized and a femoral artery cannulated.

10:30 Intravenous infusion into an external jugular vein of a solution containing 0.6% NaCl, 3% glucose, 0.3% creatinine and 0.04% PAH with a speed of 30ml/hr. Right lateral ventricle was cannulated.

12:00 Phentolamine, 2mg/kg, i.v.

13:00 Collection of urine began.

Time (min)	Vol (ml/min)	C _{PAH} (ml/min)	C _{cr} (ml/min)	FF (%)	U _{Na} V (μEq/min)	U _K V	C _{osm} (ml/min)	T ² H ₂ O (ml/min)
0~10	0.19	15.0	8.41	55.9	5.5	7.2	0.45	0.26
10~20	0.18	14.3	77.76	54.2	4.7	8.3	0.38	0.20
20	Morphine, 10μg/kg, ivt.							
20~30	0.07	6.5	3.67	56.9	1.2	3.3	0.17	0.10
30~40	0.06	5.5	3.48	63.4	1.0	2.5	0.16	0.10
40~60	0.09	8.7	5.38	62.1	1.2	2.8	0.21	0.12
60~80	0.10	9.7	5.68	58.4	1.0	2.7	0.24	0.14
80~100	0.10	8.9	5.14	57.9	1.4	2.9	0.24	0.14

FF is filtration fraction, C_{osm} is osmolar clearance. Other legends as in Tab. 1.

傾向을 보였다. 즉 이량의側腦室內 morphine은腎血流動學的 甚한 減退를 招來하여 尿中에 排泄되는 Na 및 K의 減少와 아울러 抗利尿作用을 漏함을 알 수 있다.

다음에 phentolamine을 靜脈內로 投與하였을 때의 腎臟機能의 變動을 第2表에 綜合하였다. 尿量은 平均 0.43 ml/min의 對照值에서 곧 減少하기 시작하여 20分~40分 사이에는 約 1/4로 意有한 減少를 보였으며 絲毯體濾過率도 7.99 ml/min에서 20分間에 6.18, 5.98로 意有하게 減少한 後 回復의 傾向을 보였다. 尿中 Na 排泄도 8.5 μEq/min에서 곧 減少하기 시작하여 20~40分 사이에는 1.7로서 1/5에 達한 뒤 다시 回復

되어 갔으며 K 排泄量도 約 半 減한 뒤 回復되어 갔으나 電解質排泄量은 個別差가 크기 때문에 有意性은 없었다.

따라서 側腦室內 morphine 作用에 對한 phentolamine 前處置의 影響을 觀察한 實驗에서는 phentolamine 2mg/kg 靜脈 投與 40~60分 後에 그 作用이 最大에 達하였을 때 morphine 10 μg/kg을 側腦室內로 投與하여 보았다. 第3表는 그와같은 實驗의 代表的인 例이다. 즉 여기에서 尿量, 腎血流, 絲毯體 濾過率 모두 morphine 投與後 顯著히 減少하였으며 이때 濾過分數(F·F)은 增加의 경향을 보였고 Na 및 K의 排泄, C_{osm}, 그리고 T²H₂O도 감소하였다. 第4表는 이와같

Table 4. Influence of Phentolamine Pretreatment on the Renotropic Action of *ivt.* Morphine

	Control	0'~10'	10'~20'	20'~40'	40'~60'	60'~80'
Vol(ml/min)	0.18±0.02	0.13±0.02	0.11±0.02**	0.11±0.02**	0.11±0.01**	0.11±0.02
C _{PAH} (ml/min)	11.8±0.8	8.5±1.0*	7.0±0.5***	7.4±0.5***	7.6±0.7***	7.0±0.6***
C _{cr} (ml/min)	6.17±0.42	4.61±0.37**	4.09±0.23***	4.38±0.29**	4.35±0.36**	3.99±0.28***
FF(%)	52.67±2.80	56.74±3.26	59.80±2.61	59.58±2.48	57.35±2.00	58.34±2.30
U _{Na} V(μEq/min)	4.4±1.5	2.4±0.9	1.6±0.6	1.4±0.6	1.3±0.5	1.5±0.6
R _{Na} (%)	99.45±0.19	99.54±0.16	99.68±0.11	99.73±0.11	99.74±0.10	99.70±0.11
U _K V(μEq/min)	4.2±0.6	3.1±0.3	2.4±0.3*	2.4±0.4*	2.5±0.3*	2.2±0.3**
C _{osm} (ml/min)	0.42±0.04	0.32±0.03	0.28±0.03*	0.27±0.03**	0.27±0.02**	0.26±0.03***
TcH ₂ O(ml/min)	0.25±0.02	0.19±0.02	0.17±0.02*	0.16±0.02**	0.16±0.01**	0.15±0.01**

Data from 10 experiments. Legends as other tables.

*=p<0.05, **=p<0.01 ***=p<0.001.

Phentolamine 2 mg/kg *iv.* was given 40~60 min before intraventricular administration of 10 μg/kg morphine.

Fig. 1. Influence of phentolamine pretreatment on the renotropic action of intracerebroventricular morphine in rabbits.

Open circles represent the group which received only morphine, black dots the group with phentolamine pretreatment. Mean values with standard error (horizontal bars) are shown. In parentheses are the numbers of experiments.

은 實驗例 10例의 綜合成績이다. 尿量은 平均 0.18 ml/min의 對照值에서 投與直後 10分間에 0.13, 다음에는 0.11로 80分後 까지 高度로 有意한 減少를 나타냈으며 腎血流 및 糸絨體 濾過率도 各各 平均 11.8, 6.

17의 對照值에서 부터 投與直後부터 有意하게 減少하여 80分後 까지 持續되었다. 이때 前者의 減少가 더甚하여 FF는 增加의 傾向을 보였다. 尿中 排泄되는 Na量은 4.4 μEq/min의 對照值에서 1.3까지 減少의 傾向을 보였으며 細尿管에서의 Na再吸收率은 99.45%에서 99.74%까지 上昇하였다. 尿中 K排泄量도 4.2 μEq/min에서 20分後에 2.4로 有意한 減少를 보였다. 이 같은 電解質排泄의 有意한 減少에 따라 C_{osm}도 20分以後부터 有意하게 減少하였으며 그와 並行하여 水分再吸收도 有意하게 減少하였다.

第一圖에는 morphine만 投與한 群(control)의 成績과 phentolamine 投與後에 morphine 投與群의 成績을 같이 表示한 것이다. 여기에서 쉽게 알 수 있듯이 兩群間에 何等 有意한 차이가 없다. 即 側腦室內 morphine의 腎臟作用은 phentolamine 前處置의 影響을 全혀 받지않고 그대로 出現됨을 알 수 있다.

考 按

腦中에 morphine 또는 類似藥物과 特異的으로 結合하는 受容體(opioid receptors)가 發見된 以來¹³⁾ 그와 같은 receptor의 生理的 意義에 關해서 많은 論議가 있었으며 특히 腦中에 그 受用體와 結合할 수 있는 內因性 特質이 發見되어¹⁴⁾ 腦機能을 研究하는데 劃期的인 貢獻을 하였다. 即 5개의 amino 酸으로 된 2가지 物質 Methionine-enkephalin과 Leucine-enkephalin이 腦의 各部分에 널리 分布되어 있으며 neurotransmitter로서 役割하며 pain threshold와 密接한 關係가

있음이示唆되었다. 미구나 이와같은 Metenkephalin의 구조는 腦下垂體에서發見된 β -lipotropin의 91個의 amino 酸基中에서 61~65番의 구조와 같으며 이 β -lipotropin 自體는 morphine 같은鎮痛作用은 없으나 61번부터 91번까지에該當하는 β -endorphin은 morphine 보다 더強力하며 腦의 重要的 機能을調節하는 데 큰 役割을 하고 있음이示唆되었다.

姜¹⁾ 및 本研究의 結果는 morphine이 中樞를 통하여 腎臟機能에 影響을 미칠수 있음을提示하였으며 그機轉은 神經經路를 통하여 主로 腎血流的 減少를 가져옴으로써 利尿作用을 나타내며, 本研究에서는 더 나아가 이와 같은 神經의 作用이 腎血管이 α -receptor를 통하여 오는것이 아님을 보여주고 있다.

Phentolamine은 α -adrenergic blockade며 特徵的인 여러 血流力學的인 變動을 招來하는 藥物로서 家兎에 있어서 norepinephrine 뿐 아니라 angiotensin의 血壓上昇作用 및 心搏增加效果를 遮斷할 수 있으며⁸⁾, 側腦室內로 投與한 norepinephrine, histamine 그리고 oxytocine의 利尿作用을 完全히 遮斷할 수 있음이 報告된 바 있다^{2,6,9)}. 그러나 側腦室內로 投與한 自體의 腎臟作用도 靜脈內 phentolamine에 依하여 遮斷되지 아니하였다¹¹⁾. 따라서 側腦室內 dopamine 또는 phentolamine에 依한 腎血流的 減少는 腎血管에 있는 α -receptor의 興奮에 依하여 일어나는 것이 아니며 單 receptor 또는 neurotransmitter를 통한作用이라고 推測되었다. 腎血管에 對한 影響으로 norepinephrine 以外에는 dopaminergic¹⁰⁾, purinergic²⁰⁾ nerve 등이 推定되어 있다. 本實驗에 있어서 側腦室內 morphine作用 역시 phentolamine 前處置에 依하여 影響받지 않은 點은 腎血管의 α -receptor를 통한作用이 아니고 다른 어떤 transmitter를 통한作用임이 推測되며 그 本體의 究明은 앞으로의 研究에 期待된다.

總 括

家兎에 있어서 側腦室內로 投與한 morphine이 神經經路를 통하여 腎臟血流力學에 影響을 미쳐 利尿作用을 포함이 알려졌으므로 本研究에서는 더 나아가 그와같은作用이 adrenergic nerve fiber를 통한 것인지를 알고자 하였다. α -adrenergic blocking agent인 phentolamine 自體는 2 mg/kg을 靜脈投與하였을 때 顯著한 利尿作用을 나타냈으며 phentolamine投與後 40~60分後 그作用이 最大에 達하였을 때 morphine 10 μ g/kg을 側腦室內 投與하였으나 morphine의

作用은 phentolamine 前處置에 전혀 關係없이 出理되었다.

따라서 側腦室內 morphine의 腎臟作用에는 adrenergic nerve 및 腎血管의 α -receptor가 關係하지 아니하며 다른 nerve fiber 및 receptor가 關與하는 것이示唆되었다.

參考文獻

- 1) Kang SK: Influence of intraventricular morphine on the renal function of the rabbit. Chonnam Med J 15:71, 1978
- 2) Ko KH: Influence of phentolamine on the centrally induced renal effects of norepinephrine and dopamine in the rabbit. Korean J Urol 15:29, 1974
- 3) Choi KD: Influence of intracerebroventricular administration of dopamine on the renal function of the rabbit. Chonnam Med J 11:655, 1974
- 4) Yoon JW: Influence of intraventricular atropine on the centrally induced renal action of acetylcholine and 5-hydroxytryptamine in the rabbit. Chonnam Med J 11:259, 1974
- 5) Lee YS: Influence of atropine on the renal action of intraventricular acetylcholine. Chonnam Med J 11:1295, 1974
- 6) Park IK: Influence of intraventricular 5-hydroxytryptamine on renal function of the rabbit. Chonnam Med J 9:33, 1972
- 7) Shin SK: Influence of intraventricular histamine on the renal function of the rabbit. Chonnam Med J 11:537, 1974
- 8) Sohn JK: Influence of intracranial oxytocin on the renal function of rabbits. Chonnam Med J 8:45, 1971
- 9) Kook WY: Influence of prostaglandin E_2 administered intraventricularly on the renal function of the rabbit. Chonnam Med J 11:883, 1974
- 10) Kook YJ and Ko KH: Influence of prostaglandin $F_{2\alpha}$ given intraventricularly (brain) on the renal function of the rabbit. Korean J Pharmacol 12:43, 1976
- 11) Kook YJ: Control of renal function through central nervous system. 1. The role of α -adren-

- ergic receptors in the center. Chonnam Med J* 12:91, 1975
- 12) Moon YB: Influence of intraventricular phenoxybenzamine on some actions of 5-hydroxytryptamine. *Chonnam Med J* 1:131, 1964
- 13) Philips RA: In *Quantitative Clinical Chemistry Vol. 2, Methods*, ed. by J.P. Peters and D.D. Van Slyke, Williams & Wilkins, Baltimore, 1944
- 14) Smith HW, Finkelstein N, Aliminosa L, Crawford B and Graber B: The renal clearance of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. *J Clin Invest* 24:388, 1945
- 15) Pert CB and Snyder SH: Opiate receptors: demonstration in nervous tissue. *Science* 179:1011, 1973
- 16) Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Forthright MA, Morgan BA and Morris HR: Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 258:577, 1975
- 17) Goodman LS and Gilman A: *The pharmacological basis of therapeutics*. MacMillan 5th ed. 1975, p 541
- 18) Lee HY: Pressor and positive chronotropic responses of rabbits to angiotensin. *Chonnam Med J* 8:11, 1971
- 19) Bell C and Long WJ: Neural dopaminergic vasodilator control in the kidney. *Nature* 246:27, 1973
- 20) Burnstock G: Purinergic nerve. *Pharmacol Rev* 24:509, 1972
-