서울醫大學術誌 제24권 제1호
The Seoul Journal of Medicine
Vol. 24, No. 1, March 1983

정맥주사한 Li^+의 부위별 조기분포상과 Na^+ 및 K^+의 혈중농도와 요중배설에 미치는 영향

Regional Distribution of Lithium Following Intravenous Injection and Its Effects on Plasma and Urine Electrolytes

서울대학교 의과대학 생리학교실

박 준* · 김 전

서 론

리티움(Lithium, 이하 Li^+이라 칭함)은 정상 생체내에는 극미량만이 존재하고 있을 뿐 생물학적 존재의의는 거의 없다. 1A계열물의 일종인 Li^+의 생물막에서의 성질은 동계열에 속하면서 체내에 풍부한 Na^+ 및 K^+이 지니는 특성을 나누어 가지고 있다(Singer 및 Rottenberg, 1973; Sarkadi등, 1978; Ehrlich 및 Diamond, 1980; Tosteson, 1981). 이와같은 Li^+은 현재 조증치료제로서 널리 사용되고 있고 치료제로서의 작용기전에 대하여는 여러 설들이 있으나 이들은 모두가 체내 전해질 대사 변조를 통하는 것이거나 적어도 전해질 대사 변동을 매개로 하는 것이라고 설명되고 있으며(Singer 및 Rottenberg, 1973; Birch, 1974; Kadis, 1974) 작용효과가 나타나기까지에는 장시일이 소요되는 것으로 알려져 있다(Davis, 1973). 그러므로 Li^+을 장시일 투여시의 각 장기, 조직내의 분포와 이에 의한 기타 전해물질들의 상관성에 대하여는 상세하게 보고되어 있다(Birch, 1972).

근래에 이르러 Li^+은 cAMP를 2차전령으로 삼는 ADH등 여러 호르몬들의 작용을 억제하는 효과를 지니고 있으며(Berens 등, 1970; Dousa 및 Hechter, 1970; Singer 및 Franko, 1973; Forrest등, 1974; Hochman 및 Gutman, 1974; White 및 Fetner, 1975; Carney등 1976), 이러한 효과는 급속히 투여하더라도 충분히 효과를 거둘 수 있다는 사실이 밝혀지게 되었다(Carney등 1976). 그러나 Li^+의 체내 장기, 조직으로의 급속분포양상에 대하여는 혈액-뇌 장벽 통과에 지장을 받는 사실(Baer, 1973)을 제외하고는 혈행을 따라 조직에 배포되는 과정에서 모세혈관벽을 자유로이 통과하므로 혈류량이 큰 간과 신에 다량이 배포된다는 종래의 보고(Schou등 1970)가 있을 뿐이며 이러한 성적은 장시일에 걸쳐 투여받은 경우의 분포성적(Birch, 1972)과는 많은 차이가 있다.

혈중에 도달한 Li^+의 운명은 각 장기 조직으로의 배포, 세포내로의 운반과 요중으로의 배설등이 고려된다. 장에서 흡수된 Li^+은 수분내에 조직액에서 검출되고 섭취후 15분이면 이미 요중에 배설되나 장에서의 흡수는 급속한 것만은 아니어서 완전 흡수에 이르기까지에는 상당한 시간이 소요되어 1~2시간이 지나야 요중농도의 최고치를 보인다(Baer, 1973). 따라서 완만하나마 요중배설이 계속되며 각 장기, 조직으로서의 배포는 상응하는 감소를 나타낸 것이므로 조직내 농도의 정량이 용이하지 않을 뿐더러 소량의 Li^+이 다량의 Na^+ 및 K^+에 미치는 효과를 가리기는 더욱 무리하다.

이 논문은 Li^+을 단 1회 정맥주사하고 경동맥, 경정맥, 신정맥 및 대퇴정맥내 Li^+, Na^+ 및 K^+농도를 경시적으로 측정한 것인바 가능한한 혈중 농도를 정한 상태에서 조직에 따른 Li^+ 배포상의 차이와 Na^+ 및 K^+에 미치는 효과를 동-정맥차 측면에서 검토한 것이다. 아울러 신으로의 배포부분은 요중으로의 배설을 유념하여 clearance등을 관찰, 동적 해석을 기하였다.

실험방법

체중 2~3kg의 집토끼 16마리를 암, 수 구별없이 실험에 사용하였다. 실험시작 전에 적어도 24시간 이상 절식시킨 다음 Nembutal (30mg/kg)을 정맥주사하여 마취하였다. Heparin (1000u/kg)으로 전신을 항응고처리한 후 경동맥과 경정맥을 절개하여, 심장쪽으로 각각 카테터를 삽입하고 다른 하나의 카테터를 경정맥의 말초쪽으로 삽입하여 뇌를 관류하고 돌아오는 정맥혈의 채취에 이용하였다. 동맥카테터는 혈압변환기를 거

† 접수일자 : 1982. 11. 25.
* 서울대학교 병원 소아외과

처 기록장치(Device, MX6)에 연결함으로써 동맥 혈압을 연속 기록하여 감시토록 하였다.

일측 대퇴정맥을 노출시킨 후 말초쪽으로 카테터를 삽입하여 대퇴정맥혈 채취에 이용하였고, 다른 하나의 카테터를 심장쪽으로 삽입하여 지시물질이나 용액을 주입하는데 사용하였다.

복부 정중선을 따라 복벽을 절개한 후 왼쪽 신정맥을 노출하여 한쪽 끝이 경정맥카테터와 연결된 카테터를 삽입하여 보통 때는 신혈류를 단절시키지 않고 경정맥으로 체외순환시키면서 필요에 따라 신정맥혈을 채취할 수 있도록 장치하였다.

뇨의 시료는 숫놈의 경우에는 Foley bag을 삽입하고 암놈의 경우에는 방광에 직접 카테터를 삽입하여 채취하였다. 실험전에 방광속의 뇨를 완전히 배뇨시킨 후 10ml가량의 증류수로 세척하여 주입한 양이 도로 나오는 것을 확인하였다.

수술에 요하는 시간은 마취 시작 후 1~1½시간 가량 소요되었으며 수술의 최종단계로 신정맥 카테터 삽입시에는 신혈류의 차단시간이 가능한 한 짧아지도록 노력하여 대체로 30초를 넘지 않았다. 수술이 끝나면 곧 주입펌프(SRI, 5201)를 사용하여 5% 포도당 용액을 분당 0.75~1ml의 속도로 20~30분 주입하여 혈압이 안정되기를 기다린 후 경동맥과 뇨의 대조시료를 채취하였다.

이후 실험동물을 대조군(n=6)과 Li투여군(n=10)으로 나누었다. Li군은 LiCl 2mEq/ml 용액을 체중 kg당 1.5mEq의 비율로 단일정맥주사한후 5, 15 및 30분에 경동맥, 경정맥, 대퇴정맥 및 신정맥에서 혈액시료를 얻고 동시에 뇨시료를 얻어 혈중 및 요중 Li^+ 농도와 Na^+, K^+, 삼투질, creatinine의 농도를 측정하였다. 아울러 creatinine clearance(이후 Ccr이라 칭함), Li clearance(C_{Li}) 및 free water clearance(C_{H_2O})를 계산하여 Li^+의 부위별 조기분포상과 타전해질에 미치는 영향을 추구하였다. 다량의 채혈(전실험기간중 40~50 ml)로 인한 혈압하강을 줄이기 위하여 채혈량에 해당하는 5% 포도당 용액을 전실험기간을 통하여 주입펌프로 연속 주입하였다.

채혈 및 포도당 용액의 효과를 Li의 효과와 대조하기 위하여 대조군은 LiCl 용액 대신 Evans blue 용액(0.5mg/ml, 1ml/kg)을 단일 주사하고 기타 실험과정은 Li^+군과 동일하게 처리하여 그 결과를 비교하였다.

Li^+농도의 측정은 원자흡광광도계(Pye Unicam SP 1900)를 사용하여 측정하였고, Na^+ 및 K^+ 농도는 화염광도계(Corning 430)로, creatinine은 자동분석기(Technicon AAMT-Ⅱ)로 삼투질농도는 Osmometer (Advance Osmometer 3W)로 각각 측정하였다.

모든 실험성적은 Student t-test를 시행하여 5% 수준을 유의한 것으로 판정하였다.

실험성적

Li^+투여 후의 부위별 조기분포상을 표 1 및 그림 1에 표시하였다. Li^+투여 후 동맥혈의 Li^+농도는 5, 15, 30 및 60분에 각각 7.9±0.77, 6.2±0.52, 4.8±0.45 및 3.5±0.40mEq/l로 시간경과에 따라 감소하였다.

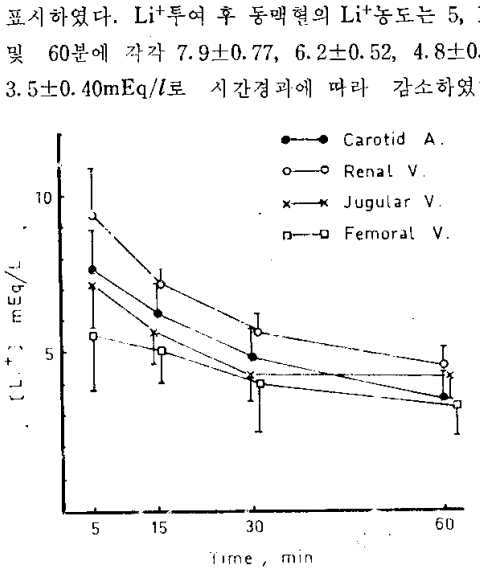

Fig. 1. Changes in Li^+ concentration after single intravenous injection of LiCl (2mM/ml, 1.5mEq/kg) solution. Vertical bars indicate 2×s.e.

Table 1. Changes in Li^+ concentration of plasma after single intravenous injection of LiCl solution

	5 min.	15 min.	30 min.	60 min.
Artery, Carotid	7.9±0.55	6.2±0.52	4.8±0.45	3.5±0.40
Vein, Renal	9.4±0.73	7.2±0.28	5.6±0.34	4.6±0.25
Jugular	7.3±0.77	5.6±0.50	4.3±0.45	4.2±0.45
Femoral	5.5±0.86	5.0±0.52	4.0±0.79	3.3±0.55

Table 2. Changes in arteriovenous differences of Li^+ concentration in several regional blood

	5 min.	15 min.	30 min.	60 min.
Renal	−1.4±0.74*	−1.1±0.52**	−1.1±0.21**	−0.9±0.24***
Jugular	−0.4±0.98	0.2±0.45	−0.22±0.16	−0.1±0.29
Femoral	2.8±0.43***	1.4±0.62**	1.2±0.32***	0.9±0.5

* 0.05>P>0.025, ** 0.025>P>0.01, *** 0.01>P.

경정맥혈의 Li^+농도는 5, 15, 30 및 60분에 각각 7.3±0.77, 5.6±0.50, 4.3±0.45 및 4.2±0.45mEq/l로서 동맥혈의 변동양상과 별다른 차이가 없었다. 대퇴정맥의 Li^+ 농도는 5, 15, 30 및 60분에 각각 5.5±0.86, 5.0±0.52, 4.0±0.79 및 3.3±0.55mEq/l로 감소하였으나 그 감소기울기가 동맥혈보다 완만함을 볼 수 있었다(그림 1). 신정맥혈에서는 Li^+ 농도가 5, 15, 30 및 60분에 9.4±0.73, 7.2±0.28, 5.6±0.34 및 4.6±0.25mEq/l로 동맥혈보다도 다소 높은 치를 보이고 있었다.

표 2에 부위별 동정맥혈간의 Li^+ 농도 차이를 표시하였다. Li^+의 조직에로의 배포량이 동정맥혈의 농도차이에 비례한다고 가정할 때 경정맥혈의 경우 5, 15, 30 및 60분에 각각 −0.4±0.498, 0.2±0.45, −0.22±0.16 및 −0.1±0.29mEq/l로 동맥혈과의 차이가 없는 것으로 보아 Li^+의 뇌조직에로의 조기배포는 거의 없는 것으로 간주되었다.

대퇴정맥의 경우 동정맥혈간의 농도차이가 5, 15,

Table 3. Changes in plasma Na^+ and K^+ concentration in control and LiCl injected rabbits

	Control	5 min.	15 min.	30 min.
Control group (N=6)				
[Na^+], mEq/l				
Carotid artery	134±5.9	127±7.5	117±2.1	111±2.9
Renal vein		131±5.7	126±3.1	118±3.5
Jugular vein		132±1.5	123±2.7	119±5.1
Femoral vein		136±5.6	129±1.7	120±3.2
[K^+], mEq/l				
Carotid artery	3.0±0.32	3.1±0.46	3.3±0.32	5.0±0.60
Renal vein		3.3±0.55	4.0±0.42	7.2±1.91
Jugular vein		2.8±0.31	3.2±0.39	4.1±1.10
Femoral vein		3.2±0.51	2.8±0.14	3.1±0.14
LiCl group (N=10)				
[Na^+], mEp/l				
Carotid artery	132±0.7	120±1.1	117±1.8	112±2.0
Renal vein		120±2.3	117±2.1	115±2.8
Jugular vein		123±1.1	119±2.7	118±5.5
Femoral vein		125±1.8	124±2.8	120±2.8
[K^+], mEq/l				
Carotid artery	2.9±0.17	3.0±0.17	3.6±0.17	4.6±0.46
Renal vein		3.4±0.19	4.1±0.27	5.8±0.62
Jugular vein		3.0±0.17	3.2±0.32	3.5±0.35
Femoral vein		3.0±0.13	3.1±0.22	3.6±0.42

30 및 60분에 2.8±0.43, 1.4±0.62, 1.2±0.32 및 0.9±0.5mEq/l로 처음 5분에 보이던 큰 차이가 점차 줄어들어 60분에는 그 차이가 통계적으로 의미가 없어지는 것으로 보아 하지 골격근의 Li^+ 배포는 Li^+투여 후 곧 이루어지기 시작하여 60분 후에는 거의 평형상태에 도달한 것으로 보인다.

신정맥에서의 동정맥 농도차이는 5, 15, 30 및 60분에 각각 −1.4±0.74, −1.1±0.52, −1.1±0.21 및 −0.9±0.24로 모두 동맥혈보다도 정맥혈에서 유의하게 높았다. 이 결과는 예상외의 것으로 고찰부분에서 검토하였다.

실험기간 중의 동정맥혈 Na^+ 및 K^+의 농도 변화를 표 3에 나타내었다. 동맥혈의 Na^+농도는 Li^+투여군에서 대조치 132±0.7mEq/l이던 것이 5, 15 및 30분에 각각 119±1.4, 117±1.8. 112±2.0mEq/l로 감소하였는바 이 값은 대조군의 대조치 및 5, 15 및 30분치들 즉 134±5.9, 127±7.5, 117±2.1 및 111±2.9mEq/l와 대동소이하다. 5분 치에서 대조군이 8mEq/l 정도 높게 나왔으나 통계적인 의의는 없어($0.15<P<0.20$) Li^+투여가 적어도 1시간 이내에는 동맥혈 Na^+농도에 큰 영향을 주지 못한 것으로 보인다.

정맥혈의 Na^+농도는 일반적으로 동맥혈의 값보다 높은 경향을 보였으나, 대퇴정맥을 제외하고는 통계적 의의가 없었다. Li^+군에서 대퇴정맥의 Na^+농도는 5, 15 및 30분에 각각 125±1.8, 124±2.8 및 120±2.8 mEq/l로 동정맥혈간에 유의한 차이가 있었다($P>0.025$ 및 $P>0.01$).

혈장 K^+농도는 대조군과 K^+군에서 모두 시간경과에 따라 증가하는 모습을 보이고 있다. 대조군의 경우 동맥혈의 K^+농도는 대조치 3.0±0.32mEq/l이던 것이 5, 15 및 30분에 각각 3.1±0.46, 3.3±0.32 및 5.0±0.60mEq/l로 특히 30분에 의의있는 증가를 보였다($P>0.025$). 정맥혈중 신정맥은 5, 15 및 30분에 3.3±0.55, 4.0±0.42 및 7.2±1.91로 30분에 의의있는 증가를 보였으나($P>0.025$) 다른 정맥혈에서는 통계적으로 유의한 변화가 없었다. Li^+군의 경우 동맥혈의 K^+농도는 5, 15 및 30분에 각각 3.0±0.17, 3.6±0.17, 3.6±0.17($P<0.025$) 및 4.6±0.46($P>0.01$) mEq/l로 15 및 30분 치에서 유의한 증가를 보였으며 신정맥은 5, 15 및 30분에 3.4±0.19, 4.1±0.27($P>0.025$) 및 5.8±0.62($P>0.01$) mEq/l로 15, 30분에 유의한 증가를 보였으나 다른 정맥들에서는 유의한 변화는 아니었다. 이러한 결과는 본 실험에서 비교적 다량의 채혈로 30분에는 이미 전신적인 저산소증이 나타나고 또 5% 포도당용액 주입에 의한 혈액희석등으로 산-염기균형의 변조가 오고 이에 따른 K^+이동에 기인된 것으로 추측되며 표 5에서 보듯이 free water clearance가 증가되어 신정맥이 농축되었을 가능성도 배제할 수는 없는 바 앞으로의 추구가 필요하다.

요중의 Na^+, K^+ 및 Li^+ 배설량은 표 4에 표시하고 creatinine과 osmolarity 및 이들로부터 계산된 여러가지 clearance치들을 표 5에 나타내었다.

대조군의 경우 정상치 0.066±0.026ml/min/kg이던 요량은 시간경과에 따라 점차 감소하여 30분에는 0.031±0.014ml/min/kg까지 감소하였으며 Na^+과 K^+의 배설량도 정상치 6.41±0.92 및 3.44±0.97μEq/min/kg로부터 30분에는 각각 2.27±0.43, 0.39±0.11μEq/min/kg로 감소하였다. Ccr이 정상치 1.52ml/min/kg이더 것이 30분에 0.83으로 감소하여 그림 2에서 보듯이 요량과 Ccr은 혈압의 변동과 대략 같은 방향으로 변동하였다.

표 5에서 보듯이 전 실험기간중 혈장 삼투질의 농도는 큰 변동을 보이지 않았는 바 이는 등장성 포도당용액을 실혈량 이상으로 주입한 데 기인된다.

Table 4. Urinary excretion of Na^+, K^+ and Li^+ in control and LiCl injected rabbits

	Control	5 min.	15 min.	30 min.
Control group				
Urine Volume (ml/min/kg)	0.066±0.026	0.055±0.024	0.035±0.006	0.031±0.014
$U_{Na^+} \times V$ (μEq/min/kg)	6.4±0.92	5.23±0.41	2.73±0.70	2.27±0.43
$U_{K^+} \times V$ (μEq/min/kg)	3.44±0.97	3.52±1.78	1.13±0.25	0.39±0.11
LiCl group				
Urine Volume (ml/min/kg)	0.066±0.014	0.186±0.020	0.086±0.020	0.043±0.006
$U_{Na^+} \times V$ (μEq/min/kg)	7.18±1.95	10.9±1.71	2.85±0.83	1.89±0.58
$U_{K^+} \times V$ (μEq/min/kg)	2.69±0.59	5.14±1.46	2.37±0.85	1.63±0.62
$U_{Li^+} \times V$ (μEq/min/kg)		4.41±0.91	2.16±0.78	0.65±0.09

Table 5. Creatinine, osmolarity and free water clearances in control and LiCl injected rabbits

	Control	5 min.	15 min.	30 min.
Control group				
[Creatinine], mg%				
Plasma	1.5±0.17	1.3±0.24	1.3±0.24	1.3±0.26
Urine	34.3±8.7	24.8±9.8	31.2±8.2	
Osmolarity, mosm/l				
Plasma	302±5.8	304±4.7	306±7.0	303±7.2
Urine	580±117.7	209±69.7	274±97.8	217±96.7
Ccr, ml/min/kg	1.52	1.04	0.83	0.43
Cosm, ml/min/kg	0.127	0.038	0.031	0.022
C_{H_2O}, ml/min/kg	−0.061	0.017	0.004	0.009
LiCl group				
[Creatinine], mg%				
Plasma	1.5±0.17	1.4±0.17	1.6±0.21	1.6±0.25
Urine	44.3±7.95	19.3±5.5	24.8±5.0	22.0±4.17
Osmolarity, mosm/l				
Plasma	312±7.1	321±7.1	303±12.1	297±11.6
Urine	609±86.2	287±30.2	193±47.6	226±111.0
Ccr, ml/min/kg	1.95	2.56	1.33	0.59
Cosm, ml/min/kg	0.128	0.166	0.054	0.033
C_{H_2O}, ml/min/kg	−0.062	0.020	0.031	0.010

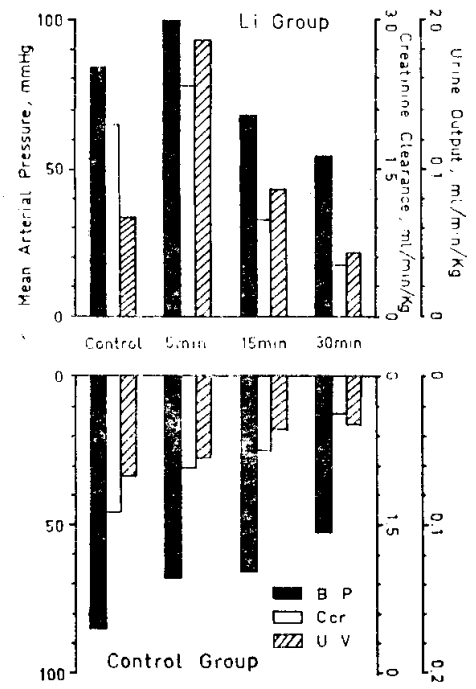

Fig. 2. Changes in blood pressure, creatinine clearance and urine output after single intravenous injection of LiCl.

Free water clearance는 대조군의 대조치가 −0.061 ml/min/kg이던 것이 5, 15 및 30분에 각각 0.017, 0.004 및 0.009ml/min/kg의 치를 보였다.

이에 반해 Li^+군에서는 요량이 대조치 0.066±0.014 ml/min/kg이던 것이 5, 15 및 30분에 각각 0.186±0.020. 0.086±0.020 및 0.043±0.0ml/min/kg로 5분치의 경우 대조치의 거의 3배 ($P<0.01$)정도 요량이 증가하였다. 이러한 결과는 표 5에서 보듯이 Ccr의 5분 성적이 대조치의 약 30%가량 증가하였고 Na^+ 및 K^+의 배설량은 대조치 7.18±1.95, 2.69±0.59μEq/min/kg보다 증가된 10.9±1.71, 5.14±1.46μEq/min/kg의 치를 나타냄에 비추어 일부는 사구체여과율의 증가에, 일부는 Li^+부하에 의한 Na^+이뇨 및 C_{H_2O}의 증가에 기인된 것으로 사료된다.

Li^+의 clearance치는 5, 15 및 30분에 각각 0.64, 0.36 및 0.10ml/min/kg로 Ccr치의 25, 27 및 17%에 해당되었다.

고 찰

혈중에 이른 물질들 가운데서 세포막을 통과하는 모든 물질들은 간질액구분과 세포구분에 퍼져 분포하고

일부분은 요중으로 배설되는데 물질의 성상에 따라 분포 및 배설비율은 달라진다.

Li^+은 세포막통과 허용시간이 심히 길다. 적혈구막을 통과하여 일정한 평형에 이르기까지 24시간이 필요하고(Fraser등, 1973) 흉분성 조직에서는 세포내로 운반되어 세포내 최고농도에 도달하기까지 최소 8시간이 소요된다(Ehrlich, 1980). 뿐만 아니라 Li^+은 Na^+과 유사한 성질이 있어 안정세포막에서의 투과성은 Na^+과 같이 낮지만 환동세포막에서의 투과성은 Na^+처럼 크다(Ehrlich, 1980). 따라서 Li^+은 주로 세포외에 분포하고 세포내로의 운반과정은 Na^+통로를 이용하거나 carbonate와 결합하여 일가 음이온교환계를 통하는 바 Na^+과 경쟁적 위치에 있고(Ehrlich, 1980; Tosteson, 1980) 세포외로의 운반은 countertansport에 의하여 Na^+과 교환하거나(Giacobini, 1969) 농도경사에 역행하여 에너지를 요하는 세포외로의 운반이 있는데 이러한 운반과정도 Na^+과 경쟁적이기는 하나 경쟁력은 Na^+의 1/8~1/25에 불과하다(Sarkadi등, 1978). 그밖에 Li^+은 세포외에서 Na-K activated ATPase를 활성화하는 K^+의 성질도 약하나마 지니고 있으므로(Tosteson, 1981) Li^+은 Na^+과 K^+의 특성을 모두 부분적으로 가지고 있다. 이와같은 Li^+의 성질로 인하여 장시일동안 Li^+을 투여하는 경우 조직세포들은 Li^+에 대한 친화도에 따라 세포내외에 정한 수준의 분포차를 나타내는 한편 다른 전해질분포에 영향을 미쳐(Birch 및 Hullin, 1972) 세포에 따라서는 기능이 심히 변동된다. Li^+의 조증치료 기전은 Li^+ 자체보다는 Li^+의 존재에 따른 기타 전해질들 즉 Na^+, Mg^{++} 및 Ca^{++}들의 대사변조에 기인하는 것으로 설명되고 있고(Singer 및 Rottenberg, 1973; Birch, 1974; Kadis, 1974), 이와같은 효과가 나타나기까지에는 장시일이 소요되는 것으로 Li^+이 혈액-뇌 장벽을 통과하는데만도 22~26시간이 필요하고(Baer, 1973) 효과적인 전해질변조를 일으키는데 필요한 기간은 최소한 7~8일로 알려져 있다. 그러므로 조증치료기전을 구명하기 위한 노력은 Li^+을 장기투여할 때의 조직별 분포연구(Birch 및 Hullin, 1972)와 세포막에서의 운반기전 구명(Tosteson, 1981)에 초점을 두게 되었고 합당한 해석을 얻는 수준까지 이르러 있다.

그러나 Li^+을 단 1회 또는 단기간동안 투여할 때 Li^+의 세포막을 통한 이동은 장관(Schou등, 1970)이나 신세뇨관의 상피세포에서의 조속한 흡수를(Meyers등, 1980) 제외하면 일반세포내로의 운반은 거의 없다고 보아 세포내로의 이동량은 일단 무시할 수 있다. 세포내로의 이동을 고려하지 않을 경우 혈중의 Li^+은 간질액으로의 배포와 요중으로의 배설면만을 검토하면 족하다. 일찌기 Schou등(1970)은 Li^+을 급속히 투여하고 조직내 분포를 관찰한 성적에서 Li^+의 뇌조직으로의 분포는 미미한 수준에 있고 주로 간과 신에 다량이 분포한다고 보고한 바 있다. 이와같은 성적은 혈액-뇌 장벽에서 저항을 받는 대부분의 물질들의 분포과정과 다를 것이 없는 바 혈류량이 많은 조직에 다량이 배포되고 혈액-뇌 장벽 통과하는 시간이 소요됨을 뜻하는 것이다. 그러나 Li^+이 조직간질액으로 배포될 때 단순히 Li^+배포만으로 그치는 것이 아니고 다른 전해질들에 변동을 초래하여 세포기능 변조현상을 일으킨다.

이러한 현상은 Li^+자체(Singer 및 Rottenberg, 1973) 또는 L^+이 다른 전해질들과 대체하여 존재하는데 기인할 수 있는 것이므로 (Williams 및 Gyory, 1976) L^+이 비록 세포내로는 운반되지 않았다고 하더라도 세포외 L^+에 의한 기타 전해질에 미치는 영향에 대한 검토가 필요하다.

본실험에서 경정맥, 대퇴정맥 및 신정맥내 농도를 측정대상으로 삼은 것은 Li^+이 혈액-뇌 장벽에서 이동에 제한을 받는 사실(Baer, 1973)과 신혈류량이 체내에서 가장 큰 점, 그리고 요중으로의 배설을 고려한 때문이며 대퇴는 체용적중에서 차지하는 부피가 큰 점을 유념하였기 때문이다. 본 실험에서 L^+정맥주사 후에 보인 동맥혈중 L^+ 농도는 시간경과에 따라 감소하고 있었는데 다른 물질을 투여하는 경우와 다를 것이 없다. 대퇴로의 배포는 투여후 조속히 이루어져서 60분 후에는 동-정맥차가 거의 없는 점으로 미루어 간질액과의 사이에 평형에 도달하였음을 뜻한다. 경정맥혈중 농도는 투여후 60분까지 동맥혈 농도와 큰 차이가 없었는 바 Li^+이 혈액-뇌 장벽을 통과하는데 심히 장애를 받고 있음을 나타내주고 있다. 더구나 뇌중에서도 뇌하수체는 Li^+분포가 조속히 이루어지는 조직이며(Samoelov, 1972) 경정맥혈은 뇌 이외의 조직을 통과한 혈액을 동반하고 있는 점을 감안하면 Li^+ 투여후 직이도 60분까지는 Li^+이 혈액-뇌 장벽을 거의 통과할 수 없다고 보는 것이 보다 타당할 것 같다.

한편 대퇴정맥혈중 Na^+농도가 동맥혈 농도보다 어느 때고 다소 높았고 대퇴정맥혈의 농도는 경정맥혈에서보다 다소높은 경향을 띄우고 있어 Li^+이 간질액으로 배포됨에 따라 간질액내 Na^+과 대체되는 인상을 짙게 하고 있다. Li^+의 체내 분포는 저식염식시 조속히 이루어지고(Baer, 1973) Na이뇨효과를 수반하므로(Myers, 1980) 손실된 혈중 Na^+을 간질액으로부터 보충받는 생체반응현상으로도 생각된다. Li^+을 투여하면 초기에는 Na^+이뇨가 계속되고 2~3일이 경과되면 Na^+

손실에 의한 aldosterone 분비가 증가되고 6~7인이 경과되어야 정상 수준으로 복귀한다는 보고(Baer, 1973)를 볼 때 간질액으로부터의 Na^+유출은 이루어져야 마땅하다. 그러나 Na^+의 동-정맥혈 차는 대조군에서도 유사한 양상을 보인만큼 다량의 채혈에 기인한 것으로 볼 수 있을 뿐 Li^+에 의한 영향이라고 단정할 수는 없다. 혈중 K^+농도들은 모두 시간경과와 함께 증가경향을 띄우고 있고 정맥혈 농도가 동맥혈 농도보다 다소 높은 경향이 있으나 대조군에서의 성적도 유사하였으므로 이점 역시 다량의 실혈에 의한 결과로 생각될 뿐 L^+의 영향으로 속단할 수는 없다.

신정맥혈내 Li농도가 동맥혈 수준보다도 높은 수준을 나타내고 있었던 것은 예상외의 결과로서 충분한 검토가 필요하다. 본시 Li^+은 혈중에서 단백질과 전혀 결합하지 않으므로 (Schou등 1970) 사구체에서 자유로이 여과된다. 여과된 Li^+의 3/4은 근위세뇨관에서 흡수되며(Thomsen 및 Schou, 1968; Steele등, 1976) 흡수기전은 Na^+과 다를 것이 없어 근위세뇨관에서의 Na^+재흡수에 변동을 일으킬 만한 요인이 있으면 Li^+의 흡수도 함께 변동된다(Petersen, 1974). 예컨대 탈수를 일으킨 개체는 Na^+과 마찬가지로 근위세뇨관에서의 Li^+흡수는 증가한다(Hecht등 1978). 근위세뇨관에서 미처 흡수되지 못한 Li^+은 Henle씨 고리에서도 재흡수가 이루어진다는 사실이 furosemide투여후 Li^+배설증가 성적(Steele등, 1976)에서 밝혀졌다. Henle씨 고리에서 Li^+이 재흡수된다면 상행지에서의 Cl^-의 능동적 운반에 따라 이루어지는 전기적 중성을 유지하기 위한 Na^+의 운반과정에 Li^+이 대체될 수 있다. 신세뇨관 이외의 다른 상피세포에서의 성적을 보면 Li^+이 운반되면 이때 Na^+운반이 제한된다(Davis 및 Fann, 1971). 따라서 상행지에서 Li^+이 흡수되고 Na^+의 흡수가 억제됨으로써 Na^+이뇨를 일으킬 수 있다. 한편 Li^+은 이뇨효과가 크다. Li^+의 이뇨효과에 대하여는 상세하게 밝히져 있다. 즉 Li^+은 ADH에 의한 adenyl cyclase의 활성도를 억제함으로써 (Dousa 및 Hechter, 1970; Carney등 1976) 또는 ADH의 2차전령인 cAMP 작용을 억제하기(Forrest, 1974; Singer 및 Franko, 1973) 때문이라고 알려져 있고 이러한 ADH작용억제 효과는 Li^+이 상피세포내로 운반되어야 이루어진다 (Mehta등 1976).

본실험에서 신정맥혈내 Li^+농도가 높은 것은 사구체에서 여과된 Li^+의 많은 부분이 근위세뇨관에서 흡수되고 근위세뇨관을 통과한 Li^+은 상행지에서 다시 일부분이 흡수되며 수집관 상피세포내로도 운반되어 요중으로의 배설은 소량에 그친다. 이러한 재흡수과정중 Henle씨 고리의 상행지에서는 Na^+재흡수를 억제하고 수집관에서는 물의 재흡수를 억제하여 물이뇨 및 Na^+이뇨를 유도하는 결과 비록 요중으로 Li^+의 일부분이 배설되더라도 신정맥혈의 농축에 의한 Li^+농도의 상승은 가능하다고 본다. 본실험에서 C_{H_2O}는 C_{CR}에 비하여 Li^+투여후 현저히 증가된 사실은 이를 뒷받침하고 있다.

신정맥혈내 Li^+농도가 높은데도 불구하고 Na^+농도는 동맥혈 농도와 유사한 것을 볼 때 비록 근위세뇨관에서의 Li^+재흡수가 Na^+의 경우와 유사하다고(Harris 및 Dirks, 1973) 하더라도 상행지에서의 친화성은 Na^+보다는 Li^+ 이 커서 Li^+자체가 재흡수되면서 오히려 Na^+재흡수를 방해하는 결과 물손실에 의한 정맥혈 농축에도 불구하고 부분적인 Na^+농도의 상승은 기대할 수 없다고 본다. 그러나 신정맥혈내 Na^+농도가 대조동물에서의 신정맥혈의 Na^+농도에 비하여 다소 낮은 경향을 보이고는 있으나 유의한 것은 아니므로 단정하기에는 아직 다르다. 신정맥혈내 K^+농도는 동맥혈 농도보다 Li^+투여후 15분부터 증가되어 있었다. 이러한 신정맥혈 K^+농도의 상승은 대조토끼에서도 30분부터 증가되어 있었고 이때 투여한 Evans blue가 투여후 30분에 요중에서 채취된 만큼 30분이후의 성적은 이미 신기능파탄에 그 원인을 둘 수 있겠다. 그러나 Li^+투여군의 15분에서의 신정맥혈내 K^+농도는 대조군과는 달리 동맥혈에 비하여 현저히 높다.

Li^+은 aldosterone분비를 증가시키되 증가반응은 적어도 2일 이상 계속된 후에야 일어난다(Hendler등, 1976). Li^+에 의한 조기반응은 DOCA를 투여하거나 spironolactone을 투여하더라도 아무런 변동도 보이지 않으므로(Baer, 1973) 염류코-티코이드에 의한 원위세뇨관에서의 K^+분비가 변동되었다고는 볼 수가 없고, 물손실에 의한 정맥혈의 농축이 K^+농도 상승에 부분적으로는 기여할 수 있겠으나 이점에 대하여는 앞으로의 추구가 필요하다.

본실험을 통하여 말할 수 있는 것은 다만 Li^+을 단 1회 투여받은 개체의 뇌는 Li^+을 거의 얻지 못하며 따라서 Na^+ 및 K^+에도 별다른 변동을 일으키지 않으나 혈류량이 많은 신은 비록 다량의 혈류에 의하여 많은 Li^+을 공급받겠으나 사구체에서 일부분이 여과되더라도 다량의 Li^+은 재흡수되어 특히 원위네프론에서는 Na^+ 및 물의 재흡수를 방해하면서 신정맥을 통하여 체순환중으로 복귀한다는 것이다.

결 론

Li^+의 부위별 조기분포상과 이의 다전해질에 미치는 영향을 추구하기 위하여 토끼에 체중 kg당 1.5mEq의 비율로 LiCl용액(2mEq/ml)을 단일 정맥주사하고 투여후 5, 15, 30 및 60분에 경동맥, 경정맥, 대퇴정맥 및 신정맥내 Li^+농도와 Na^+ 및 K^+농도를 측정하였다. 아울러 이들의 요중 농도, 삼투질 농도와 creatinine clearance를 계산하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 동맥혈의 Li^+농도는 5, 15, 30, 60분에 각각 7.9±0.77, 6.2±0.52, 4.8±0.46 및 3.5±0.40mEq/l로 시간경과에 따라 감소하였으며 부위별 정맥혈의 Li^+농도도 시간경과와 함께 감소하였다.

2. 경정맥의 동-정맥혈간의 Li^+농도차는 5, 15, 30, 60분에 각각 −0.4±0.98, 0.2±0.54, −0.22±0.16, 0.1±0.29mEq/l로 동-정맥혈 사이에 아무런 농도 차이도 보이지 않았다.

3. 대퇴정맥혈의 동-정맥혈간의 Li^+농도차이는 5, 15, 30 및 60분에 2.8±0.43, 1.4±0.62, 1.2±032 및 0.9±0.5mEq/l로 처음 5분에 큰 차이를 보이다가 점차로 감소하여 60분에는 거의 차이가 없었다.

4. 신정맥혈의 동-정맥혈간 농도차는 5, 15, 30 및 60분에 각각 −1.4±0.74, −1.1±0.52, −1.1±0.21 및 −0.9±0.24mEq/l로 정맥혈의 Li^+농도는 계속 동맥혈 값보다 유의하게 높았다.

5. 대퇴정맥혈의 Na^+농도는 5, 15. 30분에 대조군이 136±5.6, 129±1.7 및 120±3.2mEq/l이었고 Li^+군이 125±1.8, 124±2.8 및 120±2.8mEq/l로 시간경과에 따라 감소하였으나 양군사이에 유의한 차이는 없었다.

6. 혈장 K^+농도는 대조군과 Li^+군에서 모두 시간경과에 따라 증가하는 모습을 보였으나 양군 사이에 유의한 차이가 없었다.

7. 대조군의 요량은 대조치가 0.066±0.026ml/min/kg이었고 시간경과와 함께 점차 감소하여 30분에는 0.031±0.014ml/min/kg까지 감소하였으나 Li^+군에서는 대조치 0.066±0.014ml/min/kg로부터 5, 15, 30분에 각각 0.186±0.020, 0.086±0.020, 0.043±0.006 ml/min/kg를 보여 대조군에 비하여 현저히 증가하였다. Free water clearance도 대조군은 −0.061, 0.017, 0.004, 및 0.009ml/min/kg이던 것이 Li^+군에서는 −0.062, 0.020, 0.031 및 0.010ml/min/kg로 대조군보다 높은 값을 보였다.

8. 대조군에서의 요중 Na^+ 및 K^+의 배설은 시간경과에 따라 creatinine clearance의 감소와 함께 줄어들었으나 Li^+군에서는 대조치 배설량 7.18±1.95 및 2.69±0.59 μEq/min/kg에 비하여 5분치는 10.9±1.71 및 5.14±1.46μEq/min/kg로 증가하였다.

9. Li^+의 clearance값은 5, 15 및 30분에 각각 0.64, 0.36, 0.10ml/min/kg로 creatinine clearance값의 25, 27 및 17%에 해당하였다.

이상의 성적으로 보아 투여한 Li^+은 체내 각부분으로 분포하되 혈액-뇌장벽에서 저항을 받으며 사구체에서 여과되나 다량이 신세뇨관에서 재흡수되고 동시에 Na^+의 전기적 재흡수 억제와 물의 화학적 재흡수 억제를 동반하면서 Li^+자체는 신정맥을 통하여 체순환내로 복귀하는 것으로 고찰되었다.

—ABSTRACT—

Regional Distribution of Lithium Following Intravenous Injection and Its Effects on Plasma and Urine Electrolytes

Joon Park and Jun Kim

Department of Physiology, College of Medicine, Seoul National University

This study was carried out to investigate the early regional distribution of administered lithium and the effects of lithium-load on the plasma concentration and urinary excretion of Na^+ and K^+.

After single intravenous injection of LiCl solution (1.5mEq/kg), 5, 15, 30 and 60 min. samples were taken from carotid artery, renal vein, jugular vein, femoral vein and urinary bladder. Na^+, K^+ and Li^+ concentrations were measured together with the determination of creatinine and osmolarity. From these values several clearance data were calculated.

The following results were obtained:

1. Arterial Li^+ concentration measured at 5, 15, 30 and 60 min. after injection were 7.9±0.77, 6.2±0.52, 4.8±0.46 and 3.5±0.40mEq/l respectively. Regional venous Li^+ concentrations decreased similarly as time went by.

2. Arterio-venous Li^+ concentration differences in jugular vein were −0.4±0.98, 0.2±0.45, −0.2±0.16 and 0.1±0.29 mEq/l at 5, 15, 30 and 60 min. respectively. So there was no arterio-venous differences in jugular vein.

3. At 5 min., there was a significant difference of 2.8 ± 0.43mEq/l between arterial and venous Li^+ concentration in femoral vein. But the differences became smaller as time progressed and no significant difference was noted by 60 min.

4. Li^+ concentrations of renal venous blood were always significantly higher than those of arterial blood.

5. In both control and Li group plasma Na^+ concentrations decreased gradually as time went by. But there was no significant differences between the groups.

6. Plasma K^+ concentration increased gradually with the time lapse in both groups, but there was no significant differences between control and Li group.

7. In control group, urine volume decreased from the control value, 0.066 ± 0.026 ml/min/kg, progressively to 0.031 ± 0.014 ml/min/kg by 30 min. On the contrary, in Li group urine volume increased from the control value, 0.066 ± 0.014 ml/min./kg to 0.186 ± 0.020, 0.086 ± 0.020 and 0.043 ± 0.006 ml/min/kg at 5, 15 and 30 min respectively.

8. Free water clearance were reversed from control negative value to positive at 5 min. in both groups but the increment was greater in Li group.

9. Li^+ clearances at 5, 15, 30 min. were 0.64, 0.36, 0.10 ml/min/kg, respectively.

From the above results, it was concluded that the administered Li^+ were distributed to all the body tissue except brain. Also concluded that Li^+ were filtered at glomerulus and reabsorbed at renal tubules resulting the inhibition of electrogenic Na^+ reabsorption initially and then followed by inhibition of water reabsorption by chemical mechanism.

REFERENCES

Baer, L.: *Pharmacology-lithim absorption, distribution, renal handling and effect on body electrolytes. In: Lithium (S. Gershon and B. Shopsin, eds.) pp. 30-50, Pleum press, New York*, 1973.

Berens, S.C., R.S. Bernstein, J. Wolff and J. Robbins: *Antithyroid effects of lithium. J. Clin. Invest.*, **49**:*1357-1367, 1970.*

Birch, N.J., and P.R. Hullin: *The distribution and binding of lithium following its long-term administration. Life Sci.*, **11**:*1095, 1972.*

Birch, N.J.: *Lithium and magnesium dependent enzymes. Lancet*, **2**:*965-966, 1974.*

Carney, S., B. Rayson, and T. Morgan: *The effect of lithium on the permeability response induced in the collecting duct by antidiuretic hormone. Pfluegers Arch.*, **366**:*19-23, 1976.*

Davis, J.M., and W.E. Fann: *Lithium. Rev. Pharmacol.* **11**:*285-302, 1971.*

Davis, J.M., D. Janowsky and M.K. El-Yousef: *The use of lithium in clinical psychiatry. Psychiatr. Ann.*, **3**:*78-99, 1973.*

Dousa, T. and O. Hechter: *The effect of NaCl and LiCl on vasopressin-sensitive adenyl cyclase. Life sci.*, **9**:*765-770, 1970.*

Ehrlich, B.E., and J.M. Diamond: *Lithium, membrane and manic depressive illness. J. Memb. Biol.*, **52**:*187, 1980.*

Frazer, A., J. Mendels, S.K. Secunda, C.M., Cochrane, and C.P. Bianchi: *The prediction of brain lithium concentration from plasma or erythrocyte measures. J. Psychiatr. Res.*, **10**:*1-7, 1973.*

Forrest, J.N., Jr. A.D. Cohen, J. Torretti, J.M. Himmelhoch, and F. H. Epstein: *On the mechanism of lithium-induced diabetes insipidus in man and the rat. J. Clin. Invest.*, **53**:*1115-1123, 1974.*

Giacobini, E.: *The effect of lithium on the nerve cell. Acta Neurol. Scand.*, **207**:*85-91, 1969.*

Harris, C.A. and J.H. Dirks: *Effect of acute lithium infusion on proximal and distal tubular reabsorption in rats. Fed. Proc.*, **32**:*381, 1973.*

Hecht, B., M. Kashgarian, J.N. Forrest, Jr. and J.P. Hayslett: *Micropuncture study on the effect of lithium on proximal and distal tubule function in the rat kidney. Pfluegers Arch.*, **377**:*69-74, 1978.*

Hendler, N., S. Uematsu, D. Long, and G. Allon: *Problems with lithium as treatment for inappropriate ADH secretion. N. Engl. J. Med.*, **294**(8):*446, 1976.*

Hochman, S., and Y. Gutman: *Lithium; ADH antagonism and ADH independent action in rats with diabetes insipidus. Eur. J. Pharmacol.*, **28**:*100-107, 1974.*

Kadis, B.: *Lithium and magnesium dependent enzymes. Lancet*, 2:*1209, 1974.*

Mehta, P.K., B. Sodhi, J.A.L. Arruda, and N.A. Kurtzman: *Interation of amiloride and lithium on distal urinary acidification. J. Lab. Clin. Med.*, **93**:*983-994, 1979.*

Myers, J.B., T.O. Morgan, S.L. Carney, and C. Ray: *Effects of lithium on the kidney. Kidney Int.*, **18**: *601-608, 1980.*

Petersen, V., S. Hvidt, E. Thomsen, and M. Schou: *Effect of prolonged thiazide treatment on renal lithium clearance. Br. J. Med.*, 3:*143-145, 1974.*

Sarkadi, B., J.K. Alifinoff, R.B. Gunn, and D.C. Tosteson: *Kinetics and stoichiometry of Na-dependent Li transport in human red blood cells. J. Gen. Physiol.*, **72**:*249-265, 1978.*

Schou, M., P.C. Baastrup, P. Crof, P. Weis, and J. Angst: *Pharmacological and clinical problems of lithium prophylaxis. Br. J. Psychistry*, **116**:*615-619, 1970.*

Singer, I., and D. Rottenberg: *Mechanism of lithium action. N. Engl. J. Med.*, **289**:*254-260, 1973.*

Singer, I. and E.A., Franko: *Lithium-induced ADH resistance in toad urinary bladders. Kidney Int.*, 3:*151-159, 1973.*

Steele, T.H., K.L. Dudgeon, and C.K. Larmore: *Pharmacological characterization of lithium reabsorption in the rats. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **196**: *188-193, 1976.*

Thomsen, K., and M. Schou: *Renal lithium excretion in man. Am. J. Physiol.*, **215**:*823-827, 1968.*

Tosteson, D.C.: *Lithium and mania. Scientific American*, **244**(4):*130-137, 1981.*

White, M.G. and C.D. Fetner: *Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone with lithium carbonate. N. Engl. J. Med.* **292**:*390-392, 1975.*

Williams, W.O. and A.Z. Györy: *Aspects of the use of lithium for the non-psychiatrist. Aust. NZ. J. Med.*, **6**:*233-242, 1976.*