

腎의 Li處理相과 Li誘導性利尿相에 미치는 Triiodothyronine의 影響에 관한 實驗的 研究

Effect of triiodothyronine on handling of lithium and lithium-induced diuresis by kidney in rabbits

서울大學校 醫科大學 泌尿器科學敎室

崔 樂 圭 · 李 熙 永

緒 論

腎細尿管에서의 sodium(Na)재흡수는 운반방법이 부위에 따라 다르고, 여러 hormone들에 의하여 영향을 받는다. 즉 aldosterone은 遠位細尿管에서의 재흡수를 촉진시키며 副甲狀腺 hormone(Puschett, 1976)과 prostaglandin종류(Stokes, 1977; Iino, 1978)는 각각 近位細尿管과 集合管에서 Na재흡수를 억제한다. 일반적으로 신에서의 Na재흡수는 cyclic Adenosine Monophosphate(cAMP)를 매개로 하여 작용하는 단백질 hormone들에 의해 억제되며(Hamburger, 1974; Jacobson, 1979), chromatin에서 messenger Ribonucleic Acid(mRNA) 생성을 통하여 작용하는 지방 hormone에 의하여 촉진된다(Wade, 1979). 甲狀腺 hormone은 비록 단백질 hormone이기는 하나 작용방식은 지방 hormone과 같이 세포내에서 특정한 mRNA를 생성시켜 작용한다(Somjen, 1981). 이와 같은 갑상선 hormone은 신에 작용하여 腎球體濾過率, 腎血流量, Na재흡수 등을 촉진한다(Lo and Lo., 1979). 최근에 Edelman(1981)은 갑상선 hormone이 근위세뇨관에 작용하여 그곳의 Sodium-Potassium-Adenosine Triphosphatase(Na-K-ATPase)의 활성도를 높임으로써 Na의 재흡수를 증가시킨다고 밝힌 바 있다.

Lithium(Li)은 근위세뇨관에서 Na과 유사한 형태로 재흡수되는 바 Na재흡수 촉진요인이 있던 Li의 재흡수도 증가되는 유사한 성질을 지니고 있다(Peterson, 1974; Plenge, 1981). 한편으로는 potassium(K)과도 적격이나마 유사한 성질을 지니고 있다(Singer, 1973). 또한 Li은 신에 작용하여 Na재흡수를 제한시키고 ADH의 작용을 억제시키므로(Dousa, 1970; Carney, 1976; † 집수일자 : 1983. 6. 20.

MacNeil, 1976) 등利尿, Na이뇨와 K이뇨를 일으키며(Singer, 1981; Ramsey, 1982), 요의 산성화도 억제한다(Colt, 1981). 그러나 이때 신세뇨관의 병리학적인 변화는 비교적 경하다(Burrows, 1978; Jenner, 1979).

이와 같은 Li과 Na과의 유사성을 참작할 때, 갑상선 hormone이 근위세뇨관에서 Na재흡수 촉진효과를 나타내는 것을 Li에 연결시킬 수 있는 가능성을 생각해 볼 수 있다.

이 연구는 첫째, 신의 Li처리와 둘째, Li에 의한 이뇨현상에 미치는 갑상선 hormone(triiodothyronine, T₃)의 영향을 추구하기 위한 실험이다.

實驗方法 및 資料

실험동물 : 의관상 건강해 보이는 체중 2.1~2.7kg의 집토끼로 안 수 구별없이 임의 선택하여 실험에 사용하였다. 토끼들을 대조군 12마리와 실험군 17마리로 나누어 1마리씩 별도 사육하였다.

대조군은 실험 3일전부터 매일 오전 10~12시 사이에 LiCl(1mM/l)용액을 체중 kg당 1mM의 비율로 복강내로 주사하여 두었다.

T₃투여군은 실험 7일전부터 적일로 3회에 걸쳐 T₃(1mg/ml of 0.01M HCl)을 체중 kg당 0.5mg의 비율로 복강내 주사하고 실험 3일전부터는 대조군과 마찬가지로 LiCl용액을 체중 kg당 1mM의 비율로 복강내 주사하였다(Table 1).

실험방법 : 각 토끼들은 실험전일 오후부터 절식시키고 실험일 오전 10~11시사이에 실험조작을 시작하였다.

Ketamine을 체중 kg당 5mg의 비율로 귀정맥을 통하여 주사하여 마취시키되 마취가 충분치 못한 것들은 nembutal을 체중 kg당 15mg의 비율로 보충 주사하였

Table 1. Time table for pretreatment of rabbits

Day of experiment		D-7	D-5	D-3	D-2	D-1	D
Groups	Sorts of injection						
Control	LiCl(I.P)*			—————			
Triiodo-thyronine	T ₃ (I.P)**	—————					
	LiCl(I.P)*			—————			

*1mM/kg, intraperitoneal injection

**0.5mg/kg of 1mg/ml of 0.01M HCl

다. 토끼를 마취후, 고정대에 고정시키고 체중 kg당 1,000u의 heparin을 주사하여 항응고 처치하여 놓았다. 털을 깎은 후에 정중선을 따라 피부를 절개하고 우측 경동맥을 분리하여 catheter를 심방향으로 삽입하고, catheter의 다른 끝은 3 way stopcock를 통하여 혈압변환기에 연결하였다. physiograph로 혈압의 변동을 계속 감시하면서 필요시에는 동맥혈의 채혈통로로 이용하였다. 채뇨를 위하여 암토끼에게는 Foley bag catheter를 요도를 통해 삽입하였고, 수토끼에게는 catheter를 직접 방광에 삽입하였다. 저류되어 있는 요는 방광 부위를 눌러 배출시켜 버리고 증류수로 방광을 세척하였다. 수술 등의 조작으로 혈압이 안정되지 않으므로 0.075M 포도당과 0.075M의 식염수 혼합용액을 50ml 주사기에 넣고 항속주입 pump를 이용하여 주입하면서 혈압을 안정시켰다. 혈압안정에는 약 1시간이 소비되었다. 주입속도는 동물에 따라 분당 0.5~1ml가 적당하였다.

채혈, 채뇨 및 성분분석: 혈압이 안정된 후부터 채뇨를 시작하여 요량이 10ml에 이른 시각까지의 시간을 측정하여 요배설율을 계산하며 對照尿로 삼고 동시에 동맥혈을 채취하여 대조혈액으로 삼았다. 대조뇨를 얻고 난 다음 LiCl(1mM/ml)용액을 체중 kg당 2mM의 비율로 정맥주사하고 주사후 10, 30, 60분에 동맥혈을 채취하는 동시에 주사시부터 10분까지, 10분에서 30분까지, 또 30분에서 60분까지의 요를 수집하였다. 실험 기간중에 죽었거나 요의 배설량이 2ml를 넘지 못하는 것과 실험후 외관상 신의 형태가 정상으로 인정되지 못한 실험동물들은 이 실험에서 제외시켰다. 동맥혈은 원침으로 혈장을 분리하여 사용하였으며, 요는 그대로 직접사용하여 전해질 농도와 삼투질농도를 측정하였다.

혈장 및 요중 Na과 K농도는 flame photometer(Corning 430)를 사용하여 측정하였다. 삼투질농도는 osmometer(Advance 3W)를 사용하여 측정하였다. Li 농도는 atomic absorption spectrophotometer(Pye Unicam, SP 1,900)를 이용하여 10~20배로 희석하여 측정하였다. 이때 사용한 표준용액은 Table 2와 같다.

Table 2. Standard solution for lithium concentration (ml)

mM/l of Li	1mM Li ₂ CO ₃ solution	5.6mM NaCl solution	Water
0	0	10	90
0.05	5	10	85
0.1	10	10	80
0.2	20	10	70

측정한 농도들 가운데서 요중농도들은 다시 요량과 함께 체중 kg당 배설율로 환산 처리하였으며 혈중농도와 함께 clearance를 계산하였다. 이상 각각의 성적들은 student test를 이용하여 군간에 차이의 유의성을 검토하였으며 LiCl투여에 대한 반응도를 검토하였다.

實驗成績

동맥혈내의 Li, Na, K 및 삼투질의 농도에 대한 성적은 Table 3과 같다.

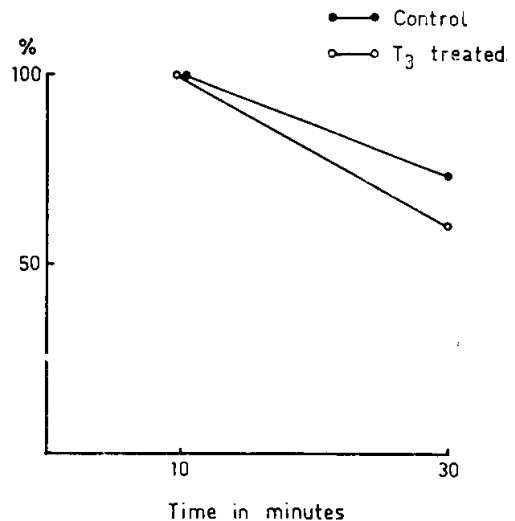


Fig. 1. Comparison of decreasing pattern of serum Li concentration between control and T₃ treated group.

Table 3. Plasma concentration of Li, Na, K and osmolarity before and after acute I.V. injection of LiCl(2mM/kg) in control and T₃ treated rabbits

	Groups	Before	After LiCl injection		
			10min	30min	60min
Li(mM/l)	Control	0.52 (0.4~0.7)	6.25 (3.0~8.8)	4.58 (1.8~6.5)	4.08 (1.3~5.4)
	T ₃	0.21* (0.1~0.4)	4.32 (3.1~6.0)	2.78** (1.7~5.2)	3.10 (1.6~5.5)
Na(mM/l)	Control	136.7 (132~148)	142.4 (133~148)	137.2 (132~144)	138.7 (135~146)
	T ₂	147.2 (137~155)	143.0 (131~160)	147.3 (136~147)	147.2 (133~150)
K(mM/l)	Control	2.54 (2.1~2.6)	3.54 (2.2~6.5)	2.71 (1.9~3.8)	3.17 (1.9~3.6)
	T ₃	2.28 (1.9~3.1)	2.08 (2.0~2.5)	2.70 (2.2~3.3)	3.50 (2.0~6.0)
Osmolarity(mOsm/l)	Control	294.5 (258~330)	308.5 (276~332)	298.8 (284~339)	301.7 (270~334)
	T ₃	296 (280~333)	299.3 (291~319)	302.8 (276~318)	309.3 (283~327)

All rabbits were pretreated with LiCl(1mM/kg, intraperitoneally) for 3 days.

*:p<0.02 **:p<0.01

Li만을 투여한 대조군의 혈장 Li농도는 평균 0.52mM/l이었고 변동범위는 0.4에서 0.7mM/l 사이에 있었다(이하 0.52(0.4~0.7)mM/l와 같이 기술함). T₃로 전 처치한 실험군의 농도는 0.21(0.1~0.4)mM/l로써 실험군의 농도가 대조군에 비하여 유의하게 낮은 값을 보이고 있었다(p<0.02). 체중 kg당 2mM의 Li를 투여하고 난 다음의 급속효과를 보면 투여후 10분에 대조군이 6.25(3.0~8.8)mM/l이었고 시간경과와 더불어 감소하여 30분에는 4.58(1.8~6.5)mM/l로 20분 동안에 73.3%로 감소하였다. 실험군에서 보인 Li투여후의 농도는 4.32(3.1~6.0)mM/l로 Li투여전의 대조군과의 차이를 고려하여도 대조군에 비하여 낮은 값을 보이고 있었으나 개체차이로 인하여 유의성은 없었다. Li투여 후 30분에서의 농도는 2.78(1.7~5.2)mM/l로 대조군에 비하여 유의하게 낮았으며(p<0.01) 10분치의 64.3% 수준이었던 바 혈중농도의 소실이 대조군보다 조속히 이루어짐을 알 수 있었다(Fig. 1).

혈장 Na농도는 Li투여전에 대조군에서는 136.7(132~148)mM/l이었고 실험군에서는 147.2(137~155)mM/l로써 실험군에서 높은 값을 보이고 있었으나 유의한 차이는 없었고 증가경향만을 나타내고 있었다. Li투여 후의 혈장 Na농도는 양군에서 모두 별반 변동을 보이지 않고 있었지만 항상 T₃투여군에서 높은 경향을 계속 유지하고 있었다. (Fig. 2) 혈장 K농도는 대조군에서 2.54(2.1~2.6)mM/l, 실험군에서는 2.28(1.9~3.1)mM/l로써 양군간의 차이를 인정할 수 없었고, Li

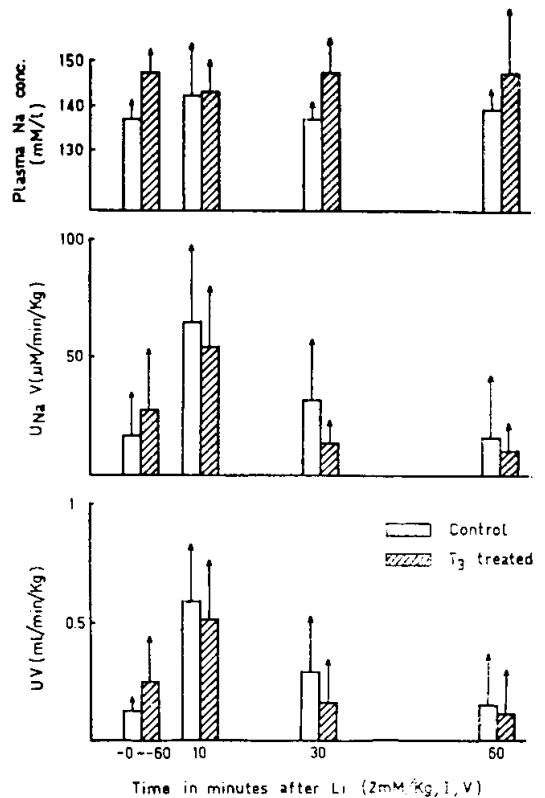


Fig. 2. Comparison of Li effect on plasma Na concentration, urinary flow rate and Na excretion rate($U_{Na} V$) between control and T₃ treated rabbits.

Table 4. Urine concentration of Li, Na, K and osmolarity before and after acute I.V. injection of LiCl (2mM/kg) in control and T₃ treated rabbits

	Groups	Before	After LiCl injection		
			0min	30min	60min
Li(mM/l)	Control	6.67 (1.8~12.6)	27.10 (9.0~56.0)	22.60 (12.4~27.2)	18.67 (8.0~25.0)
	T ₃	0.94* (0.3~3.0)	19.40 (9.5~45.5)	19.53 (9.7~27.8)	13.68 (3.6~25.5)
Na(mM/l)	Control	109.5 (84~160)	97.3 (75~127)	101.2 (80~124)	109.8 (84~149)
	T ₃	119.7 (82~180)	102.7 (98~116)	92.8 (84~119)	100.0 (59~162)
K(mM/l)	Control	53.0 (24~61)	22.5 (12~39)	25.0 (10~48)	29.4 (15~48)
	T ₃	36.1 (15~75)	20.6 (8~43)	35.5 (13~82)	45.6 (12~100)
Osmolarity(mOsm/l)	Control	491.0 (296~568)	333.4 (291~425)	343.8 (269~512)	363.0 (247~489)
	T ₃	473.7 (240~775)	376.5 (297~625)	444.8 (353~826)	435.0 (298~733)

All rabbits were pretreated with LiCl(1mM/kg, intraperitoneally) for 3 days.

*p<0.01

Table 5. Urinary excretion rates of water, Na, K and Li before and after acute I.V. injection of LiCl (2mM/kg) in control and T₃ treated rabbits

	Group	Before	After LiCl injection		
			10min	20min	30min
V(ml/min/kg)	Control	0.12 (0.04~0.28)	0.58 (0.37~1.30)	0.36 (0.12~0.66)	0.15 (0.03~0.25)
	T ₃	0.24 (0.12~0.56)	0.52 (0.32~1.50)	0.29 (0.04~0.35)	0.13 (0.02~0.33)
Na(μM/min/kg)	Control	15.75 (3.3~36.0)	64.12 (26.3~150.8)	31.29 (12.7~71.5)	16.00 (5.9~22.4)
	T ₃	27.50 (7.4~66.1)	53.57 (18.7~154.5)	13.72 (7.3~59.0)	10.24 (2.7~37.9)
K(μM/min/kg)	Control	5.16 (1.2~14.0)	11.38 (6.5~20.1)	4.85 (2.2~16.5)	3.35 (1.6~8.0)
	T ₃	4.85 (1.6~10.5)	8.23 (3.0~14.3)	3.86 (1.1~15.0)	2.91 (0.8~8.9)
Li(μM/min/kg)	Control	0.94 (0.25~1.52)	15.50 (2.73~34.50)	5.68 (1.64~9.24)	2.42 (0.8~6.16)
	T ₃	0.17* (0.01~0.30)	7.59 (4.25~9.80)	2.07 (0.48~8.40)	0.90 (0.18~4.46)

All rabbits were pretreated with LiCl(1mM/kg, intraperitoneally) for 3 days.

*p<0.01

투여후 60분에서는 양군 모두에서 증가하고 있었으나 유의한 차이는 아니었다. 그러나 이것은 채혈후 세포내 K의 유리가 있었던 것으로 간주된다. 혈장 삼투질 농도는 대조군에서 294.5(258~330)mOsm/l, 실험군에서 296.5(280~330)mOsm/l로써 별 차이가 없었으며 Li 투여후의 변동도 특기할 만한 것이 없었다.

요중의 상기 전해질과 삼투질 농도에 대한 성적을 Table 4에 나타내었다.

Li투여전의 Li농도는 대조군에서 6.67(1.8~12.6)mM/l이었고, 실험군에서는 0.94(0.0~3.0)mM/l로써 실험군에서 현저히 낮은 값을 보이고 있었다(p<0.01). Li투여후의 농도는 10분에서 대조군은 27.10(9.0~56.0)mM/l이었던 것이 점차로 감소하여 60분에서는 18.67(8.0~25.0)mM/l까지 감소하였고 실험군은 10분에서 19.4(9.5~45.5)mM/l, 60분에서는 13.68(3.6~25.5)mM/l로써 혈장농도와 마찬가지로 시간경과에 따라 감소하고 있으며 대조군에 비하여 항상 낮은 경향을 보이고 있었다. 요중 Na농도는 Li투여전에 대조군이 109.5(84~160)mM/l, 실험군이 119.7(82~180)mM/l로써 실험군에서 다소 높은 경향을 보이고 있었으나 유의한 차이는 아니었다. 또 Li투여후의 요중의 Na 농도들은 양군에서 모두 차이를 보이지 않았다. 요중의 K농도는 Li투여전에 대조군이 53.0(24~61)mM/l, 실험군이 36.1(15~75)mM/l이나 개체차이가 심하여 군간의 차이를 보이지 않았다. 또한 Li투여후 감소하는 경향을 나타내고 있었으나 개체차이로 인하여 유의한 차이를 보이지 않았다. 요의 삼투질 농도는 Li투여전에 대조군이 491.0(296~568)mOsm/l, 실험군이 473.7(240~755)mOsm/l로 대조군과 실험군 사이에 또는 Li 투여 직후에 다소의 변동을 보이고 있었으나 유의한 차이를 인정할 수 없었다.

요배설율과 요중의 전해질배설율에 대한 성적을 Table 5에 나타내었다.

요량은 Li투여전에 대조군에서 0.12(0.04~0.28)ml/mim/kg이었고 실험군에서는 0.24(0.12~0.56)ml/mim/kg로써 모두 이뇨현상을 보이고 있었는데 이것은 실험 전일까지 처치한 Li의 영향이 있는 것으로 생각되었다. 또 실험군의 배설율이 대조군에 비하여 약 2배의 양이었으나 개체차가 심하여 추계학적 의미를 찾을 수가 없었다. Li투여후의 요량은 대조군이 10분에서 0.58(0.37~1.30)ml/mim/kg로 Li에 의한 심한 이뇨효과를 보이고 있었으며 실험군에서도 10분에 0.52(0.32~1.30)ml/min/kg로 심한 이뇨현상이 나타나고 있었으나 투여전 값에 비하면 대조군보다 낮은 이뇨효과를 보이고 있었다. 그러나 총 요량은 유사한 수준을

보이고 있었다. 투여후 30분 및 60분에 이르는 동안 양군에서 모두 이뇨효과는 점차 감소하는 추세를 보였으며 실험군에서 다소 낮은 경향이 있기는 하였으나 추계학적 의미는 없었다(Fig. 2). 요중으로의 Na배설율은 Li투여전에 대조군이 15.75(3.3~36.0) μ M/min/kg로 개체차이가 심하였고 실험군에서도 27.50(7.4~66.1) μ M/min/kg로써 역시 개체차이가 심하였다. 따라서 실험군의 평균치가 대조군에 비하여 심히 높은데도 불구하고 유의한 차이는 찾을 수가 없었다. 이와같이 Na배설율이 실험군에서 높았던 점을 감안 할 때는 과도한 혈장 Na농도를 제거하기 위한 신의 전해질 조절기능에 의한 결과로 생각된다. Li투여후의 Na배설율은 10분에서 대조군에서는 64.12(23.6~150.8) μ M/min/kg로써 Li투여 전에 비하여 크게 증가하였고 실험군에서는 58.57(18.7~154.5) μ M/min/kg로써 약간의 증가에 그쳤는데 혈중 Na농도가 실험군에서 높았던 점을 감안하던 T₃에 의하여 Na 및 물의 재흡수가 증가되었던 것으로 생각되었다(Fig. 2).

신에서의 삼투질 크리어런스(C_{osm}), free water 크리어런스(C_{H₂O}), Li 크리어런스(C_{Li})를 Table 6에 나타내었다.

C_{Li}는 Li투여 전에 대조군에서는 1.57(0.23~3.60)ml/min/kg이었고 실험군에서는 0.92(0.05~2.10)ml/min/kg로 실험군에서 낮은 값을 보이고 있었으며 Li 투여후 10분에서는 대조군에서 2.40(0.87~5.96)ml/min/kg, 실험군에서는 1.45(0.57~2.39)ml/min/kg로 실험군에서 낮게 나타나고 있었으나 추계학적 의미는

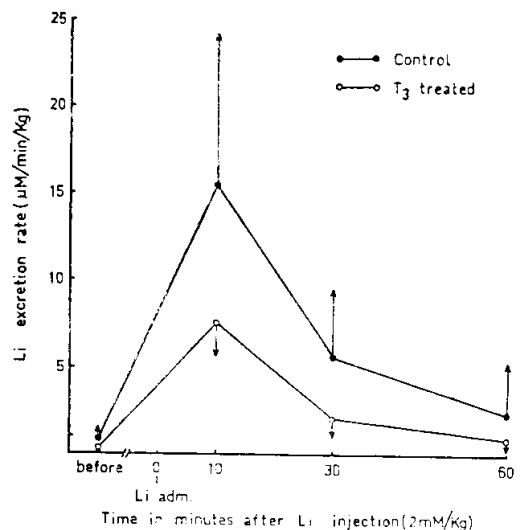


Fig. 3. Comparison of urinary excretion rate of Li between control and T₃ treated rabbits.

Table 6. Clearance of Li, osmolarity and free water before and after acute I.V. injection of LiCl(2mM/kg) in control and T₃ treated rabbits.

	Groups	Before	After LiCl injection		
			10min	30min	60min
Li(ml/min/kg)	Control	1.57 (0.23~3.60)	2.40 (0.87~5.96)	1.64 (0.54~5.13)	0.57 (0.09~1.54)
	T ₃	0.92 (0.05~2.10)	1.45 (0.57~2.39)	1.05 (0.21~3.13)	0.29 (0.08~2.39)
Osm(ml/min/kg)	Control	0.19 (0.05~0.32)	0.52 (0.33~0.92)	0.35 (0.18~0.79)	0.16 (0.04~0.29)
	T ₃	0.20 (0.03~0.35)	0.42 (0.19~0.82)	0.30 (0.05~0.83)	0.15 (0.03~0.33)
H ₂ O(ml/min/kg)	Control	-0.04 (-0.01~-0.10)	-0.04 (-0.20~0.14)	-0.07 (-0.13~0.06)	-0.19 (-0.58~0.01)
	T ₃	-0.03 (-0.19~0.09)	-0.62 (-0.62~0.03)	-0.14 (-1.51~0.01)	-0.23 (-0.33~0.04)

All rabbits were pretreated with LiCl(1mM/kg, intraperitoneally) for 3 days.

없었다. C_{osm}은 Li투여전에 대조군이 0.19(0.05~0.32) ml/min/kg, 실험군이 0.20(0.03~0.35)ml/min/kg였으며 Li투여후에 양군에서 모두 증가하였다가 시간의 경과로 감소함을 보이고 있었다. 그러나 양군간의 차이에는 통계학적 의미는 없었다. C_{H₂O}는 Li투여전에 대조군이 -0.04(-0.01~-0.10)ml/min/kg, 실험군이 -0.03(-0.19~0.09)ml/min/kg로 Li투여전후로 특기할 만한 변동이나 차이를 보이지 않았다.

고 안

Lithium은 소금의 대체용으로 (Talbot, 1950; Williams and Gyory, 1976), 1949년에는 Cade에 의하여躁症치료에 일찍 소개되었으나 실제로는 1970년 후에야 널리 쓰이게 되었다. 이것이 체내에 축적되면 증독증상을 초래하여 (Stern, 1949; MacNeil et al., 1976; Meyers et al., 1980) 眩暈, 오심, 구토, 震顛, 혼수 등은 물론이고 (Talbot, 1950; Reisberg and Gersh, 1979) 유사 요붕증(Angrist et al., 1970), 신중후군(Moskoritz et al., 1981), 급성 신부전증(Lavender et al., 1973), 감상선종(Emerson et al., 1973) 등의 부작용들이 매우 다양하다. 이와 같이 약의 안전영역이 좁으나(Prien et al., 1972) 주의하여 사용하면 躁鬱症 치료에는 어떤 약제보다 우수한 효과를 얻을 수 있다(Kolb and Brodie, 1982).

혈중에 도달한 Li⁺은 단백질과 전혀 결합하지 않으므로 (Schou and Bastrup, 1970) 모세혈관벽을 쉽게 통과하여 간질액에 분포하고 일부는 사구체를 통과하

여 세뇨관내로 여과된다(Foulks et al., 1952; Gelsenberg et al., 1981). 간질액내 Li⁺의 일부는 여러 조직 세포내로, 사구체여과액내 Li⁺의 일부는 세뇨관 세포내로 들어간다. 그러나 세포내로의 Li⁺이동은 조직의 종류에 따라 많은 차이가 있어 감상선내 농도는 혈중 농도보다 3~4배나 높다(Gilman et al., 1980). 세포막을 통하는 이동양상과 속도도 세포의 종류에 따라 다르다. 따라서 Li⁺의 농도는 조직마다 다르게 된다(Gilman et al., 1981). 세포막을 통과하는 Li⁺의 이동은 단순하지 않아 여러 형태로 이루어진다고 한다. 즉 단순한 확산뿐 아니라 능동적 운반이나, 2價 음이온인 CO₃와 결합하여 CO₃이동에 수반되기도 하며 포도당 또는 아미노산과 함께 동반이동이 되기도 하고 Na⁺과는 상반 운반 되기도 하는 등 여러 경로를 거친다(Tosteson, 1981). 에너지를 이용하는 능동적 운반수단에 의하여는 별로 의존되는 바 없다고 하나 Li⁺은 직계나나 ATPase의 Na⁺ site나 K⁺ site에 대체될 수도 있다. 따라서 간접적으로는 Na⁺-K⁺-ATPase를 이용하는 능동적 운반계의 영향을 받기도 한다(Pandy et al., 1979). 이와 같은 사실들은 적혈구막에서 규명된 사실일 뿐이다. Li⁺의 세포막에서의 이동이 세포의 종류에 따라 다른 점을 참작하면, 적혈구막에서 이동양상을 신세뇨관에서의 재흡수 과정에 그대로 적용할 수 만은 없다. 현재까지 알려진 지견에 따르면 신세뇨관에서의 Li⁺재흡수는 근위세뇨관에서 대부분 이루어지기는 하나 세뇨관의 거의 모든 부위에서 광범위하게 이루어진다(Thomsen and Schou, 1968; Manuel and Susan, 1977). 근위세뇨관에서의 Li⁺재흡수는 Na⁺재흡수와 유

사하다(Petersen et al., 1974). 즉 Na⁺ 재흡수와 증가 요인이 있다면 Li⁺ 재흡수도 증가하여 혈중 Li⁺ 농도를 증가시킨다. Henle세 고리에서도 Li⁺은 Na⁺처럼 재흡수되어 신 피질-수질 간의 농도경사를 이루면서 축적된다(Dousa and Barnes, 1976; Manuel and Susan, 1977). 원위세뇨관에서도 Li⁺은 재흡수되어 (Vestergaard and Amdisen, 1981) ABH의 작용을 억제한다(Dousa and Hechta, 1970; Carney et al., 1976). 재흡수되지 못한 Li⁺이 요증으로 배설되면서 물이뇨 등을 일으키는데(Hestbech et al., 1977) 혈중농도와 요증의 Li⁺배설율을 참작하면 일단은 신에서의 재흡수 기능을 추정할 수는 있다.

본 실험에서 T₃를 투여받은 토끼의 Li⁺배설량은 대조군에 비하여 낮았는데도 불구하고 혈중농도도 낮은 수준을 보이고 있다. 이것은 단순히 신세뇨관에서의 재흡수만으로 평가하기는 어렵다. 갑상선 hormone은 간과 횡격막 세포 등의 세포막에서 Na⁺-K⁺-ATPase의 활성도를 증가시킨다(Ismail-Beigi and Edelman, 1971). 신에 대하여도 마찬가지로 Na⁺-K⁺-ATPase의 활성도를 증가시킨다(Katz and Lindheimer, 1973; Lo and Lo, 1979, 1980). 원위세뇨관에서 Na⁺ 재흡수 과정에서 상피세포의 기저막에서 Na⁺ pump의 활동은 aldosterone에 의하여 증가된다(Brenner and Rector, 1981)는 사실은 잘 알려져 있으나 근위세뇨관에서의 Na⁺의 능동적 이동에 관하여는 사구체여과율과 Na⁺여과 負荷만이 2차적으로 Na⁺-K⁺-ATPase활성을 변동시키는 要諦(Katz and Lindheimer, 1973)라고 믿어져 왔다. 그러나 최근 Lo 및 Lo (1980)의 보고에 따르면 근위세뇨관에서의 Na⁺-K⁺-ATPase의 활성도는 갑상선 hormone의 활성화에 직접 의존하며 갑상선 hormone투여시에 보이는 사구체여과율과 Na⁺여과부하의 증가에 의한 2차적인 현상이 아님을 실험적으로 입증한 바 있다. 실제로 갑상선기능저하의 흰쥐의 Na⁺-K⁺-ATPase활성도를 심히 감소하고 갑상선기능이 정상인 흰쥐에서 갑상선 hormone을 별도로 투여하면 Na⁺-K⁺-ATPase의 활성도는 많이 증가한다. Na⁺-K⁺-ATPase의 활성도 증가는 Na⁺의 능동적인 운반뿐만 아니라 농도 경사에 따르는 확산방식의 이동도 크게 증가시킨다. 따라서 갑상선 hormone의 투여는 요증으로의 Na⁺배설을 억제한다(Katz and Lindheimer, 1973). 근위세뇨관에서의 Li⁺의 재흡수는 Na⁺과 유사하게 이루어진다. 그러나 그 수준은 Na⁺의 1/2 정도이다. 갑상선 hormone에 의하여 Na⁺의 재흡수가 증가할 때 과연 Li⁺의 재흡수도 相應하는 반응을 보일 것인가를 확인하는 것이 본 실험의 목적중 하나였다. 요증으로

의 Li⁺배설율이 T₃투여군에서 낮았던 점으로 보아 세뇨관에서의 재흡수는 증가되었다고 보는 것이 보다 타당할 것 같다. 왜냐하면 T₃는 사구체여과율을 증가시키므로 비록 혈중의 Li⁺농도가 낮아도 일정한 시간에 세뇨관에 도달하는 Li⁺의 분량은 대조군과 비교하여 낮지는 않을 것이기 때문이다.

본 실험에서 요증의 Li⁺배설율은 T₃투여후 걸쳐히 감소되는 동시에 Na⁺배설도 감소경향을 보이고 있었다. 근위세뇨관에서의 Na⁺재흡수를 촉진하는 T₃는 Li⁺의 재흡수도 촉진한 것이라고 볼 수 있다. T₃에 의한 Na⁺의 재흡수 증가기전은 주로 Na⁺-K⁺-ATPase활성도 증가에서 유래되지만 Li⁺의 이동에 Na⁺-K⁺-ATPase활성도가 미치는 효과는 크지 못하다(Pandy et al., 1979; Tosteson, 1981). 그러므로 T₃에 의해서 Na⁺-K⁺-ATPase를 통한 Na⁺이동이 증가될 때 Li⁺과의 결합력이 강한 phloretin친화성 운반체(Tosteson, 1981)는 보다 많은 Li⁺을 운반할 소지가 있다. 따라서 T₃에 의하여 Na⁺-K⁺-ATPase의 활성이 증가된 상태에서는 비록 Li⁺의 운반이 직접 ATPase활성증가에 의하여 촉진되는 것은 아니라 하여도 활성도 증가에 연결되어 간접적으로 운반이 촉진되는 것이라고 믿어진다. 그러나 혈중의 Li⁺ 농도는 T₃투여군에서 오히려 낮은 경향을 띄고 있었다. 이 점에 대하여 고찰하면 첫째 T₃는 간 등의 조직세포막에 작용하여 Na⁺-K⁺-ATPase의 활성을 증가시킨다(Ismail-Beigi and Edelman, 1971; Ismail-Beigi et al., 1979). Li⁺은 약하나마 ATPase의 K⁺ site에 결합할 수 있다(Tosteson, 1981). 그리하여 소량이나 ATPase를 통한 Li⁺의 세포내유입이 증가될 수 있다. 둘째, 능동적 운반의 촉진으로 세포내 Na⁺이 세포 밖으로 나오면 세포의 체액내의 Na⁺ 농도는 증가될 것이다. 따라서 Na⁺의 세포내로의 확산속도도 커질 것이다. 이때에 Na⁺과 유사한 성질을 지니고 있는 Li⁺의 확산도 증가될 수 있다. 셋째, 능동적 운반의 촉진으로 세포내 Na⁺이 세포 밖으로 다량 운반되는 바, Li⁺은 세포막에서 Na⁺과 교환이동을 일으키게 된다. 따라서 Li⁺의 세포내 이동은 촉진될 수 있다. 한편 일단 세포내로 들어간 Li⁺은 ATPase의 Na⁺ site와는 거의 무관한(Tosteson, 1981) 점을 고려하면 세포내로 들어간 Li⁺의 세포외로의 이동은 촉진될 수가 없다. 이상 몇가지 가능성을 고려할 때 Li⁺의 세포내로의 이동이 T₃에 의해서 촉진될 수 있다. 따라서 신에서 재흡수되어 혈중에 도달한 Li⁺은 다른 세포내로 보다 신속하게 들어갈 수 있다고 생각된다. 실제로 본 실험에서 보인 Li⁺ 농도의 증가경향은 이를 뒷받침하고 있는 것으로 보여진다. 실험당일

에 다량의 Na⁺ 투여하기 전의 요량과 요중의 Na⁺ 배설율이 T₃투여군에서 높은 경향을 보이고 있었다. 이것은 T₃의 작용과는 상반되는 것이었다. 그러나 같은 시간에서 Li⁺배설량이 T₃투여로 현저히 감소된 결과 혈중 Na⁺농도가 높았던 점을 볼 때, 이미 많은 Li⁺이 여러 조직세포내로 들어 갔고, 간질액내의 Na⁺농도가 증가됨으로 과량의 Na⁺배설을 위한 신의 조절 기능에 따른 결과라고 보여진다. 다량의 Li⁺투여후, 총 Na⁺요량이나 총 Na⁺배설량의 증가현상은 T₃투여군에서 다소 낮은 수준을 보였다. 이는 T₃에 의한 사구체어과율의 증가를 고려하면 T₃에 의하여 Na⁺의 재흡수와 피동적 물의 재흡수가 증가되었다고 볼 수 있다. 그러나 T₃을 투여받은 개체라 할지라도 다량의 Li⁺을 투여 받으면 물이노나 Na⁺이노효과는 간질액내의 Na⁺농도 증가로 인하여 정상동물과 유사한 수준으로 반응함을 알 수 있었다.

이상의 사실들을 토대로 할 때, 다만 T₃을 별도로 투여 받고 있는 개체가 수회에 걸쳐 적량의 Li⁺을 투여 받으면 신세뇨관에서의 Li⁺재흡수는 Na⁺재흡수 증가와 함께 촉진된다. 또 간질액내 Li⁺은 신을 비롯한 여러 조직세포내로 쉽게 운반되어 세포외 체액 Na⁺농도를 증가시킨다. 그러나 다량의 Li⁺에 의한 물이노 및 Na⁺이노 반응은 정상수준으로 이루어진다는 것이다. 따라서 갑상선 기능항진증이 있는 환자에 Li⁺을 투여할 경우에는 혈중 Li⁺농도나 요중으로 Li⁺배설율과 함께 세포내 Li⁺축적을 유념해야 할 것으로 생각된다.

結 論

본 논문은 신에서의 Li처리와 Li에 의한 신기능의 변화에 미치는 갑상선 hormone의 영향을 알기 위한 동물실험이다.

토끼에게 triiodothyronine(0.5mg/kg)을 격일로 3회 투여하고 매일 LiCl 용액(1mM/kg)을 복강내로 3회 투여하고 실험당일에 다량의 Li(2mM/kg)을 정맥내로 투여했다. 투여전과 투여후 각 10, 30, 60분에서 요배설율과 요중의 Li, Na, K 및 삼투질의 배설율과 혈중의 상기 전해질 농도와 삼투질의 농도를 측정하여 대조군 토끼의 성적과 비교하여 아래와 같은 결과를 얻었다.

1. 요중으로의 Li배설율은 T₃투여 동물에서 현저히 낮았다.
2. T₃투여 동물의 혈중 Li농도는 대조군에 비하여 낮은 반면 Na농도는 증가 경향을 띄고 있었다.
3. 소량의 Li을 투여받은 토끼의 토끼의 요배설율과

Na배설율은 T₃투여군에서 증가하는 경향을 띄고 있었다.

4. 다량의 Li을 투여받은 뒤의 물이노와 Na이노반응은 T₃투여군에서 다소 낮은 경향을 띄고 있었다.

5. 삼투질 및 유리수의 크리어런스는 양군 사이에 차이가 없었고 Li크리어런스가 T₃투여군에서 낮은 경향을 띄고 있었다.

이상의 성적으로 보아 갑상선 hormone은 Li의 이노 효과에 별다른 영향을 미치지 않는채로 신에서의 Li재흡수를 촉진시킨다. 그러나 혈중 Li농도가 상승되지 않고 오히려 저하된 것은 갑상선 hormone이 조직세포내로의 Li유입도 동시에 촉진시키는 것으로 고찰되었다.

—ABSTRACT—

Effect of Triiodothyronine on Handling of Lithium and Lithium-induced Diuresis by Kidney in Rabbits

Nack Gyeu Choi and Hee Yong Lee
Department of Urology, College of Medicine,
Seoul National University, Seoul, Korea

An experimental study was attempted to evaluate the effect of triiodothyronine (T₃) on handling of lithium and lithium induced diuresis by the kidney of rabbits. Triiodothyronine (0.5mg/kg) was given to 17 healthy rabbits(T₃ treated or experimental group), every other day upto 3 injections and LiCl solution (1mM/kg) was given to both the T₃ treated group and 13 healthy rabbits(control group), intraperitoneally everyday for 3 days for the pre-experimental preparation.

On the day of experiment, urine osmolarity, urine volume, urinary excretion of lithium, potassium, were measured prior to intravenous lithium injection (2mM/kg), and 10 minutes, 30 minutes, 60 minutes after the lithium injection as well as those of serum concentration.

The results obtained by analyses of the above mentioned factors were as follows:

1. Urinary lithium excretion of T₃ treated group was much lesser than that of control group.
2. Serum lithium concentration tended to be decreased in T₃ treated group.

3. Urine volume and urinary sodium excretion of the rabbits given small amount of lithium tended to be increased in T₃ treated group.

4. Immediate water diuresis and natriuresis caused by acute injection of large amount of lithium tended to be lower in T₃ treated group.

5. Lithium clearance inclined to be low in T₃ treated group than in control group, but no significant differences were found between the two groups regarding the osmolarity and free water clearance.

From the above results, it is suggested that thyroid hormone increases the renal tubular lithium reabsorption without significant change of lithium-induced diuretic effect, and thyroid hormone decreases the plasma lithium concentration due to intracellular influx of plasma lithium in various tissue cells.

REFERENCES

- Angrist, B.M., Gershon, S., Levitan, S.J. and Blumberg, A.G.: *Lithium-induced diabetes insipidus-like syndrome. Compr. Psychiatry*, 11:141, 1970.
- Brenner, B.M. and Rector, F.C.: *The kidney*. 2nd ed. Philadelphia.: W.B. Saunders Co., pp.328-407, 1981.
- Burrows, G.D., Davies, B. and Kincaid-Smith, P.: *Unique tubular lesion after lithium treatment. Lancet*, 1:1310, 1978.
- Cade, J.F.J.: *Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Med. J. Aust.*, 2:349, 1949.
- Carney, S., Rayson, B. and Morgan, T.O.: *The effect of lithium on the permeability response induced in the collecting duct by antidiuretic hormone. Pflugers Arch. European J. Physiol.*, 366:19, 1976.
- Colt, E.W.D., Kimbrell, D. and Fieve, R.R.: *Renal impairment, hypercalcemia, and lithium therapy. Am. J. Psychiatry*, 138:106, 1981.
- Dousa, T.P., and Barnes, L.D.: *Lithium induced diuretic effect of antidiuretic hormone in rats. Am. J. Physiol.*, 231:1754, 1976.
- Dousa, T. and Hechter, O.: *The effect of NaCl and LiCl on vasopressin-sensitive adenylyl cyclase. Life Sci.*, 9:765, 1970.
- Edelman, I.S.: *Receptors and effectors in hormone action on the kidney. Am. J. Physiol.*, 241:333, 1981.
- Emerson, C.H., Dysch, W.L. and Utiger, R.D.: *Serum thyrotropin and thyroxine concentration in patients receiving lithium carbonate. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 36:338, 1973.
- Foulks, J., Mudge, G.H. and Gilman, A.: *A renal excretion of cation in the dog during infusion of isotonic solutions of lithium chloride. Am. J. Physiol.*, 168:642, 1952.
- Gelenberg, A.G., Wojcik, R.N., Coggins, C.H., Rosenbaum, J.H., and LaBrie, R.A.: *Renal function monitoring in patients receiving lithium carbonate. J. Clin. Psychiatry*, 42:428, 1981.
- Gilman, A.G., Goodman, L.S., and Gilman, A.: *The pharmacological basis of therapeutics*. 6th ed. New York: MacMillan Publishing Co., pp.430-436, 1980.
- Hamburger, R.J., Lanson, N.L. and Dennis, V.W.: *Effects of cyclic adenosine nucleotides on fluid absorption by different segments of proximal tubule. Am. J. Physiol.*, 227:396, 1974.
- Hestbech, J., Hansen, H.E., Amdisen, A. and Olsen, S.: *Chronic renal lesions following long-term treatment with lithium. Kidney Int.*, 12:205, 1977.
- Iino, Y. and Imai, M.: *Effects of prostaglandins on Na transport in isolated collecting tubules. Pflugers Arch. European J. Physiol.*, 373:125, 1978.
- Ismail-Beigi, F., Bissell, D.D., and Edelman, I.S.: *Thyroid thermogenesis in adult rat hepatocytes in primary monolayer culture: Direct action of thyroid hormones in vitro. J. Gen. Physiol.*, 73:369, 1979.
- Ismail-Beigi, F. and Edelman, I.S.: *The mechanism of the calorogenic action of thyroid hormone. Stimulation of Na⁺-K⁺ activated adenosine triphosphatase activity. J. Gen. Physiol.*, 57:770, 1974.
- Jacobson, H.R.: *Altered permeability in the proximal tubule response to cyclic AMP. Am. J. Physiol.*, 236:71, 1979.
- Katz, A.I., and Lindheimer, M.D.: *Renal sodium and potassium activated adenosine triphosphatase and sodium reabsorption in the hypothyroid rat. J. Clin. Invest.*, 52:796, 1973.
- Kolb, L.C. and Brodie, H.K.: *Modern clinical psychiatry*. 10th ed., Philadelphia.: W.B. Saunders

- Co., pp.829-831, 1982.
- Lavender, S., Brown, J.N. and Berrill, W.T.: *Acute renal failure and lithium intoxication. Postgrad. Med. J.*, 49:277, 1973.
- Lo, C.S. and Lo, T.N.: *Time course of the renal response to triiodothyronine in the rat. Am. J. Physiol.*, 5:F9, 1979.
- Lo, C.S., and Lo, T.N.: *Effect of triiodothyronine on the synthesis and degradation of the small subunit of renal cortical (Na⁺-K⁺)-Adenosine triphosphatase. J. Biol. Chem.*, 255:2131, 1980.
- MacNeil, S., Jennings, G., Eastwood, R.R., Paschalis, C. and Jenner, F.A.: *Lithium and the antidiuretic hormone. Br. J. Clin. Pharmacol.*, 3:305, 1976.
- Manuel, M.M. and Susan, O.S.: *Distal nephron function of the rat during lithium chloride infusion. Kidney Int.*, 12:17, 1977.
- Meyers, J.B., Morgan, T.O., Carney, S.L. and Ray, C.: *Effects of lithium on the kidney. Kidney Int.*, 18:601, 1980.
- Moskovitz, R., Springer, P. and Urquhart, M.: *Lithium induced nephrotic syndrome. Am. J. Psychiatry*, 138:382, 1981.
- Pandy, G.N., Dorus, E., Davis, J.M. and Tosteson, D.C.: *Lithium transport in human red blood cells. Arch. Gen. Psychiatry*, 36:902, 1979.
- 박준, 김전, 성호경: 정맥주사한 Li⁻의 부위별 조기분포상과 Na⁺ 및 K⁺의 혈중농도와 요중배설에 미치는 영향 (초록). *대한생리학회지*, 15:47, 1981.
- Peterson, V., Hvidt, S., Thomsen, E. and Schou, M.: *Effect of prolonged thiazide treatment on renal lithium clearance. Br. J. Med.*, 3:143, 1974.
- Plenge, P., Møllerup, E.T. and Nørgaard, T.: *Functional and structural rat kidney changes caused by oral or parenteral lithium treatment. Acta Psychiatr. Scand.*, 63:303, 1981.
- Prien, R., Caffey, E. and Klett, C.: *Relationship between serum lithium level and clinical response in acute mania treated with lithium. Br. J. Psychiatry*, 120:409, 1972.
- Puschett, J.B. and Zurbach, P.: *Acute effects of parathyroid hormone on proximal bicarbonate transport in the dog. Kidney Int.*, 9:501, 1976.
- Ramsey, T.A. and Cox, M.: *Lithium and the kidney: A review. Am. J. Psychiatry*, 139:443, 1982.
- Reisberg, B. and Gershon, S.: *Side effect associated with lithium therapy. Arch. Gen. Psychiatry*, 36:879, 1979.
- Schou, M. and Baastrup, P.C.: *Pharmacological and clinical problems of lithium prophylaxis. Br. J. Psychiatry*, 116:615, 1970.
- Singer, I.: *Lithium and the kidney. Kidney Int.*, 19:374, 1981.
- Singer, I. and Rotenberg, D.: *Mechanisms of lithium action. New Engl. J. Med.*, 289:254, 1973.
- Somje, D., Ismail-Beigi, F. and Edelman, I.S.: *Nuclear binding of T₃ and effects on QO₂, Na-K-ATPase and alpha-GPDH in liver and kidney. Am. J. Physiol.*, 240:E146, 1981.
- Stern, R.L.: *Severe lithium chloride poisoning with complete recovery. J.A.M.A.*, 139:710, 1949.
- Stokes, J.B. and Kokko, J.P.: *Inhibition of sodium transport by prostaglandin E₂ across the isolated, perfused rabbit collecting tubule. J. Clin. Invest.*, 59:1059, 1977.
- Talbott, J.H.: *Use of lithium salts as a substitute for sodium chloride. Arch. Intern. Med.*, 85:1, 1950.
- Thomsen, K. and Schou, M.: *Renal lithium excretion in man. Am. J. Physiol.*, 215:823, 1968.
- Tosteson, D.C.: *Lithium and mania. Sci. Am.*, 244:130, 1981.
- Verstergaard, P., and Amdisen, A.: *Lithium treatment and kidney function. A follow-up study of 237 patients in long term treatment. Acta Psychiatry Scand.*, 63: 333, 1981.
- Wade, J.B., O'Neil, R.G., Pryor, J.L. and Boulaep, E.L.: *Modulation of membrane area in renal collecting tubules by corticosteroid hormones. J. Cell Biol.*, 81:439, 1979.
- Williams, W.O. and Gyory, A.Z.: *Aspects of the use of lithium for the non-psychiatrist. Aust. N.Z. J. Med.*, 6:233, 1976.