

Li⁺-유도성이노와 신의 Li⁺처리에 미치는 항이노호르몬의 영향

Effect of ADH on renal handling of lithium and lithium induced diuresis in rabbits

서울대학교 의과대학 생리학교실

성 호 경 · 김 전 · 호 원 경 · 신 동 훈

서 론

Li⁺에 의한 이노발생요인은 신에 대한 ADH의 작용을 억제하는(Forrest et al., 1974) 신성기원에 의존하는 재론의 여지가 없으나 신경하수체에서의 ADH생성 및 분비를 억제하는 중추성요인도 부분적으로 관여한다는 견해가 있다(Baylis & Heath, 1978). 그러나 Li⁺투여에 의해서 이노를 일으키고 있는 개체의 혈중 ADH 농도는 정상(Torp-Pedersen & Thorn, 1973)이거나 정상수준이상(Balment et al., 1977; Padfield et al., 1977; Miller et al., 1979)이고 노증으로의 ADH배설량도 정상수준을 상회하므로(McNeil et al., 1976) 신경하수체에서의 ADH분비 억제는 비록 존재한다고 하더라도 일시적 현상으로 그칠 뿐이다. 그보다는 Li⁺의 ADH작용억제요인을 미지의 ADH작용억제물질이 Li⁺을 투여 받은 개체의 혈중에서 생성 내지는 활성화하기 때문인 것으로 추정하는 학자(Meyers et al., 1980)도 있는 등 Li⁺과 ADH작용 사이의 관계에 대하여는 신성기원을 제외하고는 여러 설만을 낳고 있을 뿐 아직 정설이 세워져 있지 못하다. 다만 분명한 것은 Li⁺이 신의 집합관에서 ADH에 의한 adeny cyclase의 활성을 억제하고(Dousa & Hechter, 1970) cAMP생성을 억제함으로써(Dousa, 1974) 물의 투과성에 억제적 영향을 미친다는 것 뿐이다. 그러나 Li⁺투여시에 보이는 이노는 단순한 물이노 뿐만이 아니고 심한 Na⁺이노, 경한 K⁺이노와 알칼리노(Davis & Fann, 1971; Husted, 1979; 박준 등, 1981; Bank et al., 1982) 등이 수반되므로 Li⁺의 신에 대한 작용을 단순히 집합관에서의 ADH작용억제

만으로 평가할 수는 없다. 실제로 ADH분비가 억제되어 이미 이노상태에 있는 흰쥐에 Li⁺을 투여하면 노의 배설량이 더욱 증가하며(Hochman & Gutman, 1974) 근위세뇨관에서의 물 재흡수도 억제되어 유리수생성이 증가되고 헨레세고리나 원위세뇨관내 유량이 증가되므로(Lahn & Forrest, 1975) Li⁺투여에 의한 요농축능의 감소를 집합관에서의 ADH작용억제만으로 평가할 수만은 없다. 더구나 Li⁺은 Na⁺의 배설량도 크게 증가시키는 바 근위세뇨관에서의 Na⁺ 재흡수를 억제하고(Bank et al., 1982; Martinez-Maldonado et al., 1975; Balment et al., 1977) 원위세뇨관과 집합관에서의 Na⁺ 재흡수도 억제시킨다(Hecht et al., 1976). 이와같이 Li⁺의 신에 대한 작용은 집합관에서의 ADH작용억제 이외에 다른 부위의 재흡수 기능에도 분명히 변동을 일으키고 있으므로 Li⁺의 신에 미치는 영향에 대한 연구는 여러모로 추구되어 왔다. 대체로 Li⁺투여 동물의 사구체 여과율은 정상수준을 유지하며(Martinez-Maldonado et al., 1975; Thomsen, 1976) 신수질내 요소 농도는 정상수준이고(Harris & Jenner, 1972) 피질-수질간의 Na⁺농도경사에도 아무런 변동을 보이지 않는다(Harris & Jenner, 1972; Forrest et al., 1974; Christensen, 1976). 그러므로 Li⁺의 신에 대한 작용은 집합관에서의 ADH작용억제와 근위세뇨관 및 원위세뇨관에서의 Na⁺ 및 물 흡수억제로 집약되며 결과적으로는 심한 이노를 발생하는 것으로 생각되고 있다. Li⁺의 근위세뇨관과 원위세뇨관에서의 Na⁺ 및 물의 재흡수 억제기전에 대하여는 아직 정설이 없으나 ADH의 관련도 저버릴 수 없는 요인으로 대두되고 있다. ADH의 신에 대한 작용은 주로 집합관에서의 물투과성을 증가시키는 것이지만 다량으로 Li⁺이 존재하면 근위세뇨관(Martinez-Maldonado et al., 1971)과 헨레세고리상행지(Kurtzman et al., 1975)에서의 물 및 Na⁺의 재흡수도 억

† 접수일자: 1983. 8. 25.

* 본 연구는 1983년도 서울대학교병원 임상연구비 보조로 이루어진 것임.

제하는 역할도 지니고 있다. 반면에 ADH는 상피세포에서의 Li⁺유입과 수질내 축적을 촉진하기도 하므로 (Candia and Chiarandrini, 1973) Li⁺에 의해서 ADH의 효과가 변동되는 사실의외에 ADH에 의해서도 Li⁺의 작용은 변동될 수 있다. 실제로 이뇨를 일으킬 수준에 미치지 못하는 소량의 Li⁺을 투여받고 있는 동물에게 ADH를 투여하면 다량의 Li⁺이 있을 때 나타나는 물 및 Na⁺이뇨가 초래된다(Dousa & Barnes, 1976). 저자는 Li⁺의 이뇨반응에 대한 ADH의 영향을 추궁하기 위하여 ADH를 투여받은 토끼에게 이뇨를 충분히 일으킬 수준의 Li⁺을 주사하여 Li⁺에 의한 급성 이뇨효과를 요량과 Na⁺, K⁺, Li⁺ 및 삼투질 배설을 측면에서 측정하고 ADH를 별도로 투여받지 아니한 토끼의 성적과 비교 검토하였기에 보고하는 바이다.

실험방법

실험동물처리 : 체중 2.0~2.8kg의 집토끼 16마리를 암수의 구별없이 임의선택하여 실험에 사용하였다. 토끼들을 대조군과 ADH투여군으로 나누고 대조군에게는 체중 kg당 1mM의 LiCl용액을 3일동안 매일 복강내로 투여 하였다. ADH투여군의 토끼들에게는 대조군과 같은 방법으로 LiCl을 투여하면서 LiCl투여 제 2일과 제 3일에는 체중 kg당 0.5 \bar{u} 의 ADH를 근육내로 투여 해두었다.

동물시험 : 전처치한 토끼들을 실험전일 오후부터 실험시까지 12시간이상 절식시켜 두었다. 실험일 오전 10~11시에 ketamin 5mg/체중kg을 귀정맥을 통하여 주사 마취시키고 토끼 고정대에 상위로 고정시켰다. 대부분의 토끼들은 마취가 불완전하였으므로 다시 nembutal 15mg/체중kg으로 보충 마취시켰다. Heparin을 1,000 \bar{u} /kg의 비율로 정맥주사하여 전신을 항응고처리 하고 목알 정중선을 따라 피부를 절개하여 경동맥을 노출시켰다. 경동맥에 카테타를 심장방향으로 삽입하고 카테타의 다른 끝에는 3 way stopcock를 장치하였다. stopcock의 한쪽은 혈압 변환기를 통해서 physiograph에 연결함으로써 혈압의 변동을 계속 기록 감시토록 하였고 다른쪽은 필요시의 채혈장소로 이용토록 조치하여 두었다. 숫놈에게는 Foley bag을 요도에 삽입하였고 암놈에게는 직접 카테타를 세뇨관에 삽입하여 채뇨통으로 사용토록 고정해 두었다. 이미 저류되어 있는뇨는 방광을 압박하여 배출시키고 생리적 식염수로 방광을 2회 세척하여 놓았다. 대조뇨는 요량이 약 10ml에 이를 때까지 채뇨하여 분당 kg당 배설율로 나타내었고 동시에 경동맥혈을 채취하여 이를 대조혈액으로

삼았다. 혈압을 안정시키기 위하여 항속주입펌프를 이용하여 0.075M 포도당과 0.075M NaCl의 혼합액을 귀정맥을 통해서 주입하였는데 주입율은 0.5~1.0ml/min로 속하였다. 혈압이 안정된 다음 2mM/ml의 LiCl용액을 귀정맥을 통해서 2mM/kg의 비율로 일시에 주입하고 주입 후 10, 30 및 60분 사이의 뇨를 채취하였다. 동시에 동맥혈을 채취하였으며 실험기간중 혈압을 가능한한 일정하게 유지하도록 등장액 주입을 조절하였다.

혈액 및 뇨중 Na⁺, K⁺, Li⁺ 및 삼투질 농도의 측정 : 채취한 혈액은 원심침전으로 혈장을 분리하여 시료분석에 사용하였고 뇨는 뇨량을 측정한 다음 그대로 전해질 및 삼투질 농도 측정에 사용하였다. Na⁺ 및 K⁺ 농도는 flame photometer(Corning 430)로, Li⁺ 농도는 atomic absorption spectrometer(PYE Unicam, SP 1900)을 이용하여 각각 측정하였고 삼투질 농도는 osmometer(Advance 3W)를 사용하였다. 혈중 및 뇨중 Na⁺, K⁺, Li⁺ 및 삼투질 농도의 구간차와 Li⁺투여 전후와 시간 경과에 이르는 변동을 검토하였고 특히 뇨중 농도들은 뇨량과 함께 배설율을 계산하여 구간 및 Li⁺투여 전후의 차이에 대한 유의성을 검토하였다.

실험성적

혈장 Li⁺ 농도에 관한 성적을 제 1도에 표시 하였다. 대량의 Li⁺을 정맥주사하기 전의 혈장 Li⁺ 농도는 3일 간에 걸쳐 일간 1mM/kg의 Li⁺을 투여받은 시점에서의 것으로서 양군에서 모두 0.5mM/l 수준이었는데 구간 차이는 없었다. 다량의 Li⁺을 정맥주사하고난 후 1시간 동안의 농도를 보면 10분에는 ADH투여군과 대조군 사이에 거의 차이를 보이지 않았지만 시간경과와 더불어

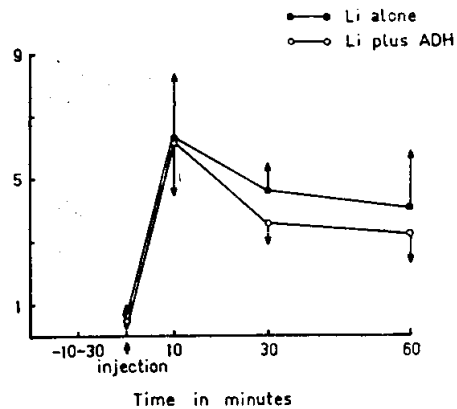


Fig. 1. Acute changes of plasma Li⁺ concentration after intravenous injection of Li⁺(2mEq/kg) in rabbits pretreated with Li alone or Li with ADH.

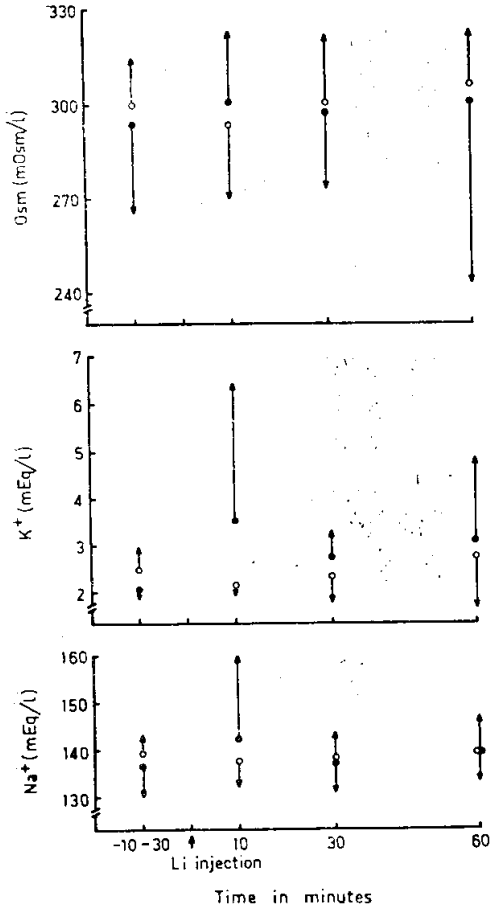


Fig. 2. Plasma levels of Na⁺, K⁺ and osmolarity before and after intravenous injection of Li (2mEq/kg) in rabbits pretreated with Li alone and Li with ADH.

차차 차이가 넓어져서 60분에서의 ADH투여군치는 대조군치에 비하여 유의하게 낮은치를 나타내고 있었다 ($P < 0.5$). 즉 혈중Li⁺농도의 소실율은 50분동안에 대조군에서 34.4%, ADH군에서는 평균 46.1%로서 ADH투여는 혈중Li⁺농도의 소실율을 촉진시키는 것으로 간주되었다. 혈장 Na⁺, K⁺ 및 삼투질농도에 대한 성적을 제 2도에 도시하였다. 도에서 보는 바와 같이 Na⁺농도는 다량의 Li⁺주사 전후 사이에 또는 군간에 상호 변폭 범위내에 있었는바 특기할 만한 차이를 가리킬 수 없었다. 혈장 K⁺농도는 ADH군에서 Li⁺주사 전부터 주사후 1시간동안 계속해서 낮은 수준을 보이고는 있었으나 변폭범위내에 있었으므로 K⁺치 역시 뚜렷한 차이를 나타내지 않았다. 혈장 삼투질농도도 군간차이를 전혀 보이지 않았으며 Li⁺주사후 모두 증가경향을 띠고 있으나 유의한 증가는 인정되지 않았다.

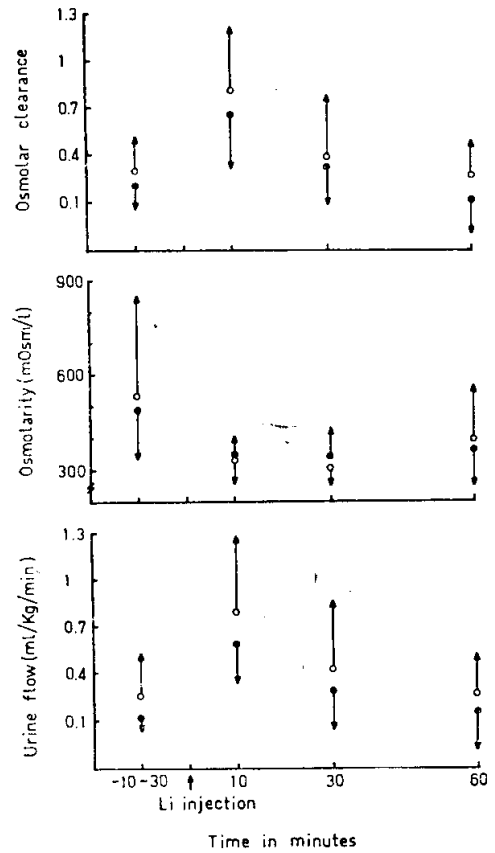


Fig. 3. Urine flow, osmolar concentration and osmolar clearance before and after intravenous injection of Li (2mEq/kg) in rabbits pretreated with Li alone and Li with ADH.

노량, 노증 삼투질농도와 삼투질클리어랜스에 대한 성적을 제 3도에 표시하였다. 그림에서 보이는 바와 같이 ADH 투여군의 노배설율은 추계학적 유의성은 인정되지 않았지만 대조군에 비하여 현저하게 컸고, Li⁺투여 후에는 양군에서 모두 Li⁺에 반응하여 현저한 이뇨 반응을 나타내었다. Li⁺투여 후의 노배설율도 ADH군은 대조군에 비하여 계속 높은 수준을 보이고 있었으나 유의한 차이가 인정되지는 않았고 주사전치를 고려하면 Li⁺에 의한 실반응량은 양군에서 같은 수준을 나타낸 것이었다. 노의 삼투질 농도는 양군에서 모두 Li⁺주사로 급속히 감소하다가 시간경과와 더불어 차차 회복하고 있었으나 군간차이는 주사전이나 후에 모두 아무런 차이도 나타내지 않았다. 따라서 실험군의 삼투질클리어랜스는 Li⁺주사로 현저히 증가하였다가 차차 감소하여 주사후 60분에는 주사전 수준으로 복귀하였고 대조군

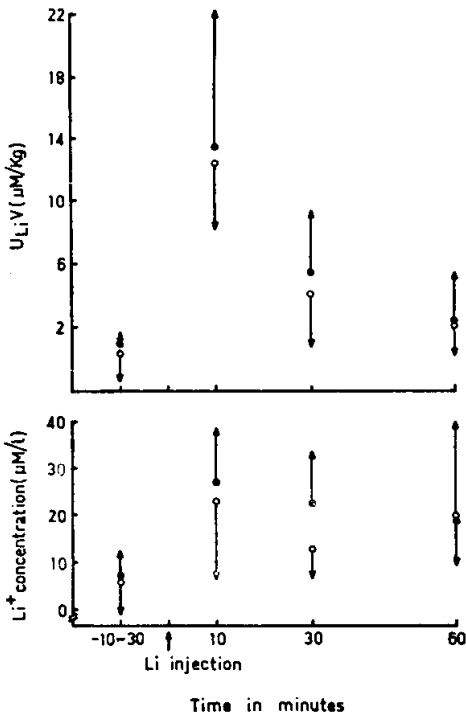


Fig. 4. Urinary Li⁺ excretion before and after intravenous injection of Li (2mEq/kg) in rabbits pretreated with Li alone and Li with ADH.

의 증감양상도 같은 현상을 나타내었다. 다만 ADH군치가 계속해서 대조군치보다 높은 수준을 유지하고 있었으나 유의한 차이는 아무때고 볼 수 없었다.

노중으로의 Li⁺배설에 대한 성적을 제 4도에 표시하였다. 노중 Li⁺농도는 Li⁺투여후 급속히 증가하였다가 시간경과와 함께 차차 감소하고 있었지만 혈중농도의 감소(제 1도참조)에 비하면 감소율은 양군에서 모두 현저히 완만하였다. 노중으로의 Li⁺감소율을 계산하여 보면 Li⁺주사 전의 ADH군치는 대조군에 비하여 낮은 경향을 보이고 있었고 주사 후에는 양군에서 모두 현저히 증가하였다가 비교적 속히 감소하고 있었다. 주사후 각시점에서 본 배설율은 ADH투여군에서 심한 변동때문에 비록 유의성은 없었으나 대조군에 비하여 계속 낮은 수준을 보이고 있어 적어도 ADH가 Li⁺배설을 촉진하지는 않는다고 생각되었다.

제 5도에 노중으로의 Na⁺ 및 K⁺ 배설율에 대한 성적을 표시하였다. Na⁺배설율은 양군에서 모두 대량의 Li⁺주사후 현저하게 증가하다가 차차로 감소하여 투여후 1시간에는 투여전치와 유사한 수준에 도달하고 있었다. ADH투여군의 Na⁺배설율은 대량의 Li⁺투여

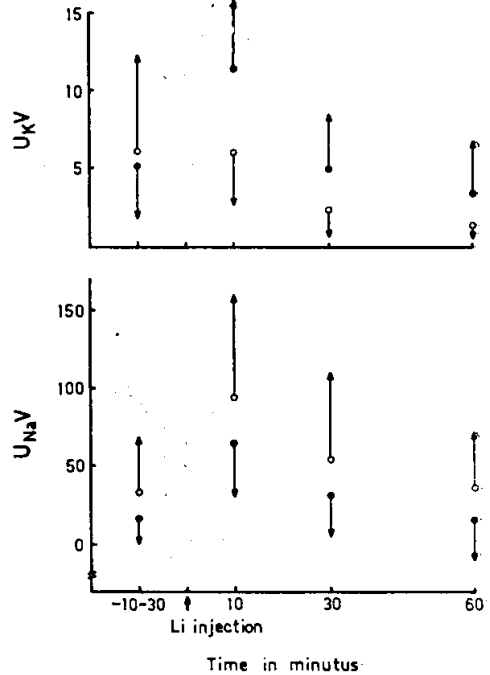


Fig. 5. Urinary Na⁺ and K⁺ excretion before and after intravenous injection of Li (2mEq/kg) in rabbits pretreated with Li alone and Li with ADH.

전에도 대조군에 비하여 높은 수준을 보이고 있었고 Li⁺에 반응하여 증가하는 배설율의 크기도 대조군에 비하여 높은 수준을 나타내었으며 시간경과에 따르는 감소기간 동안에도 계속 높은 수준을 나타내고 있었는 바 체내에 Li⁺이 존재하고 있는 한 다량의 ADH는 Na⁺ 배설을 촉진하는 것으로서 Li⁺ 자체의 배설율(제 4도참조)과는 많은 차이를 보이고 있었다. 노중으로의 K⁺ 배설율은 Li⁺투여 전에는 군간에 별반 차이가 없었으나 대량의 Li⁺에 반응하는 K⁺배설증가 현상은 대조군에 비하여 현저히 낮았던 것으로서 주사후 10분에는 거의 반응이 없어 대조군에 비하면 유의하게 낮은치를 나타내고 있었고(P<0.05) 그후에도 계속 낮은 배설율을 보이고 있었다.

고 찰

Li⁺을 투여하면 집합관에서의 ADH작용이 억제되어 이뇨를 일으키는 잘 알려진 사실이다(Forrest et al., 1974). 그러나 이미 ADH가 없는 흰쥐에도 Li⁺을 투여하면 노량은 더욱 현저히 증가되므로(Hochman &

Gutman, 1974; Lahn & Forrest, 1975) Li⁺의 이뇨작용은 집합관뿐만 아니라 다른 부위에서의 물 재흡수도 억제한다. 「실제로 이뇨증의 흰쥐에게 Li⁺을 투여하면뇨량은 더욱 현저히 증가되므로(Hochman & Gutman, 1974; Lahn & Forrest, 1975) Li⁺의 이뇨작용은 집합관뿐만 아니라 다른 부위에서의 물 재흡수도 억제한다.」 실제로 이뇨증의 흰쥐에게 Li⁺을 투여하면 근위세뇨관에서의 물 재흡수는 감소하고 헨레씨고리나 원위세뇨관내 통과액량은 증가한다(Lahn & Forrest, 1975). 그러므로 Li⁺의 이뇨작용기전에 대한 검토는 집합관에서의 무용질 물재흡수(Solute free water reabsorption)와 함께 집합관 이상부위에서의 전해질 재흡수에 대한 검토를 필요로 한다. 실제로 Li⁺은 Na⁺재흡수를 심히 억제한다. 근위세뇨관에서의 재흡수를 억제함은 물론이고(Hecht et al., 1976) 헨레씨고리에서의 Na⁺ 재흡수 억제 가능성도 긍정적으로 추정되고 있다(Hecht et al., 1976). 헨레씨고리 상행지에서 Na⁺ 재흡수가 증가되는 경우라도 Li⁺은 Na⁺이뇨를 계속 일으키므로 원위세뇨관과 집합관에서의 Na⁺재흡수는 Li⁺에 의하여 억제 받는다(Singer, 1981). 따라서 Li⁺이 Na⁺재흡수를 억제시키는 부위는 아직 분명치 않은 헨레씨고리를 제외한 전세뇨관 통로에 걸쳐서 이루어진다고 믿어지고 있다.

Li⁺ 자체는 근위세뇨관에서 Na⁺과 같은 양상으로 재흡수되며 Na⁺ 재흡수 증가 요인이 있으면 Li⁺재흡수도 증가되고 Na⁺ 배설 요인이 있는 경우에는 Li⁺배설도 증가된다(Steele et al., 1976). Li⁺은 두꺼비 방광과 개구리 피부에서 Na⁺과 경쟁적으로 재흡수되므로(Reinach et al., 1975) Li⁺이 재흡수될 때 Na⁺ 재흡수는 제한받을 수 있으며 Na⁺이 재흡수되는 경우와는 달리 Li⁺이 재흡수될 때에는 물의 동반 재흡수는 크지 못하다(Burg, 1981). 따라서 세뇨관내에 있는 Li⁺이 재흡수될 때에는 상응하는 수준의 Na⁺과 그 이상의 물 재흡수는 억제받을 수 있다. ADH는 Li⁺의 상피세포의 유입과 축적을 촉진시키므로(Candia & Chiarandrini, 1973) ADH가 있을 때 신세뇨관에서의 Li⁺ 재흡수는 더욱 촉진되며 Na⁺과 물의 재흡수는 감소될 수 있다. 한편 ADH를 다량으로 투여받은 동물의 물과 전해질의 재흡수는 근위세뇨관(Martinez-Maldonado et al., 1971)과 헨레씨고리 상행지에서 모두 억제된다(Kurtzman et al., 1975). 그러므로 ADH와 Li⁺을 동시에 투여하면 다른 전해질들과 물의 재흡수는 더욱 억제될 수 있다. 실제로 Li⁺을 투여받고 있으나 그 양이 적어서 이뇨를 일으킬만한 수준에 이르지 못한 동물에게 ADH를 별도로 투여하면 대량의 Li⁺을 투여받았을 때와 같이

뇨량, Na⁺, K⁺, PO₄[≡]의 배설량이 증가되고 삼투질 농도는 저하되었다고 한다(Dousa & Barnes, 1976). 이때 Li⁺ 대신에 동량의 Na⁺으로 처리하면 ADH 본연의 항이뇨효과를 나타내었다고 한다. 그러나 이때 유리수재흡수의 변동이 없었던 점으로 미루어 Li⁺이 있는 경우 ADH는 원위세뇨관에서 Li⁺에 의한 물재흡수 억제효과 이외에도 전해질의 재흡수를 일차적으로 억제하고 물의 등장성재흡수를 억제시킨 것이라고 보고하고 있다(Dousa & Barnes, 1976). 그렇다면 ADH가 다량으로 존재할 때 집합관에서는 ADH의 작용이 Li⁺에 의하여 억제되고 그보다 상위세뇨관에서는 ADH가 Li⁺의 재흡수를 촉진하여(Candia & Chiarandrini, 1973) 상대적으로 Na⁺ 및 물의 재흡수를 억제한다고 볼 수 있다. 그러나 Li⁺은 근위세뇨관과 원위세뇨관에서도 ADH작용을 억제하여 상피세포에서의 cAMP생성을 억제하는(Harris & Jenner, 1972; Cox & Singer, 1975) 반면 Li⁺이 체내에 소량이나마 존재하고 있으면 집합관보다 상위부위에서의 다량의 ADH에 의한 이뇨작용은 보강되므로(Dousa & Barnes, 1976) 양자사이의 관계는 단순한 것이 아니다. 본 실험은 이뇨를 발생시킬 만한 수준에 이르지 못하는 소량의 Li⁺을 투여받고 있는 동물에게 ADH를 투여하여 이뇨를 유도하고 있는 상태에서 다량의 Li⁺을 급속히 투여하므로써 다량의 Li⁺-유도성 이뇨반응에 ADH가 어떠한 영향을 미칠 것인가를 검토코자한 것인 바 다량의 Li⁺작용을 ADH가 보강하는가 또는 ADH의 활동이 제한받을 것인가를 규명코자 한 것이다. 본 실험에서 ADH를 투여받은 동물의 노배설율은 단순히 소량의 Li⁺만을 투여받고 있는 동물에 비하여 증가경향을 띠고 있었던 바 Dousa 및 Barnes(1976)의 성적과 유사하며 뇨삼투질농도의 증가와 Na⁺배설량의 증가경향으로 보아 근위 및 원위세뇨관에서의 Na⁺재흡수억제 폭이 집합관에서의 ADH 활동증가 수준보다 높았던 것으로 보인다. 그러나 대량의 Li⁺을 투여하고난 다음의 Li⁺에 의한 급속이뇨효과는 물 및 Na⁺배설면을 볼 때 ADH 투여군에서 증가경향이 있기는 하나 투여전 수준을 고려한다면 별다른 차이를 나타내는 것은 아니었고 뇨의 삼투질농도도 증가경향을 보이고 있었던 만큼 집합관에서의 ADH작용은 다량의 Li⁺에 의하여 충분히 억제되며 근위세뇨관이나 원위세뇨관에서의 강한 Li⁺의 이뇨효과를 ADH가 보강한다고 볼 수는 없다. 그러나 의외로 Li⁺에 의한 K⁺ 배설율의 증가는 ADH투여군에서 나타나고 있지 않았다. Li⁺을 투여하면 심한 물 및 Na⁺이뇨와 함께 경한 K⁺이뇨가 수반된다(박준 등, 1981). 본 실험에서도 Li⁺만을 투여한 동물의 K⁺배설율은 Li⁺에 반응

하여 K⁺이뇨를 나타내었지만 ADH투여 동물의 배설량은 대조군에 비하여 현저히 낮았던 것이다. Li⁺은 Na⁺의 재흡수를 억제하고 정도의 차이는 있으나 K⁺재흡수도 억제한다(박준 등, 1981). 한편 Li⁺은 알도스테론의 작용에는 아무런 영향도 미치지 않는다고 알려져 있으나(Baer, 1973) 근래에 와서는 알도스테론의 작용을 둔화한다는 설이 강력하게 대두되고 있다(Cox & Singer, 1978). ADH투여군에서 Li⁺에 의한 Na⁺이뇨 반응이 큰데도 불구하고 K⁺이뇨반응이 없었던 점으로 보아 Li⁺의 용질재흡수의 직접억제기전보다는 알도스테론의 작용이 부분적으로 억제될 가능성을 강하게 느끼게 한다. 그러나 ADH의 K⁺에 미치는 효과에 대해서는 규명된 바가 없으므로 이 점에 대하여는 앞으로의 추구가 필요하다.

사구체에서 자유로이 여과된 Li⁺은 (Schou et al., 1970) 근위세뇨관(Peterson et al., 1974)과 헨레세고리 상행지 등(Manual & Susan, 1977)에서 Na⁺과 같은 형태로 재흡수되며 Na⁺처럼 유두부위에 농축되어 피질-수질간 농도경사를 이룬다(Dousa & Barnes, 1976). 집합관에서 ADH작용을 억제하는 데에도 Li⁺이 세포내로 들어간 연후에야 이루어지므로(Menta et al., 1979) 이곳에서도 Li⁺은 재흡수된다. ADH가 상피세포내로의 Li⁺유입을 증가시킨다고 하지만(Candia & Chiarandrini, 1973) 조직에 따라서는 세포 Li⁺을 세포외로 유리시키기도 하므로(Dousa & Barnes, 1976) 단순하게 생각할 수만은 없다. ADH는 여러 조직내 Li⁺을 유리시켜서 뇨중으로의 배설을 촉진하나 신수질내로의 축적을 촉진시키며 Na⁺처럼 피질-수질간 농도경사를 일으킨다. 그러므로 비록 이뇨를 일으킬만한 수준이 아니더라도 소량의 Li⁺이 체내에 존재하고 있을 때 ADH를 투여하면 조직 Li⁺이 유리되어 뇨중으로의 배설이 촉진되며 동시에 물과 Na⁺이뇨도 볼 수 있다고 한다(Dousa & Barnes, 1976). 본 실험에서 다량의 Li⁺을 투여하고 난 다음 혈중 Li⁺농도의 감소율은 ADH투여군에서 보다 신속히 이루어졌던 것이다. 혈중 Li⁺농도의 시간경과에 따른 감소요인은 조직으로의 유출과 뇨중으로의 배설로 구분된다. 본 실험에서 뇨중으로의 Li⁺배설은 ADH투여로 아무런 변동을 일으키지 않았고 다만 혈중농도만이 현저하게 낮아졌던 만큼 Li⁺의 조직내 축적이 추정된다. ADH는 상피세포내로의 Li⁺유입을 촉진시키지만(Candia & Chiarandrini, 1973) 조직세포내 Li⁺의 유출을 일으키므로 급속히 다량의 Li⁺을 투여하였을 때 많은 양의 Li⁺이 많은 조직세포로 유입되었다고 보기보다는 신에서의 재흡수촉진과 수질내 축적이 촉진된다고 생각되는 바 ADH를 Li⁺의 피질-

수질간 농도경사 형성요인으로 볼 수 있기 때문이다.

이상의 고찰을 토대로 말할 수 있는 것은 다만 ADH를 별도로 투여받고 있는 개체가 다량의 Li⁺을 급속히 투여받으면 Li⁺에 의한 물이뇨 및 Na⁺이뇨 반응은 정상 수준으로 이루어지나 심한 K⁺손실을 억제하고 혈중 Li⁺농도의 소실율이 증가하지만 이는 뇨중으로의 배설이 증가되기 보다는 신수질내 축적이 ADH에 의하여 촉진되는 결과라고 보여진다는 것이다.

결론

Li⁺의 이뇨반응과 Li⁺의 동태에 미치는 ADH의 효과를 구명하기 위하여 소량의 Li⁺(1mEq/kg)을 3일 동안 매일 1회씩 복강내로 투여하면서 ADH(0.5 \bar{u} /kg)을 Li⁺투여 제 2일과 제 3일에 별도로 투여한 토끼에게 다량의 Li⁺(2mEq/kg)을 정맥주사하고 주사전 및 주사후 10, 30, 60분에서의 뇨량, 뇨중 Na⁺, K⁺, Li⁺ 및 삼투질의 배설율을 혈중 농도와 함께 측정하고 Li⁺만을 투여한 대조토끼의 성적과 비교하여 아래의 결과를 얻었다.

1. 다량의 Li⁺ 주사전에 보인 ADH투여군의 혈중 Li⁺ 농도와 뇨중으로의 Li⁺배설율은 대조군에 비하여 낮은 경향을 보였다.
2. 다량의 Li⁺ 주사전에 보인 ADH투여군의 뇨량, 뇨중 Na⁺배설량 및 뇨의 삼투질 농도는 대조군보다 높은 경향을 나타내었다.
3. ADH투여군의 혈중 K⁺ 농도와 뇨중으로의 K⁺배설율은 대조군에 비하여 낮은 경향을 띠고 있었으며 Li⁺투여 후의 배설율은 현저히 낮았다.
4. Li⁺주사후 혈중 Li⁺ 농도의 감소율은 ADH투여군에서 현저히 촉진되었으나 뇨중으로의 배설율은 감소 경향을 띠고 있었다.
5. Li⁺ 유도성 물 및 Na⁺ 이뇨반응은 양군 사이에 별다른 차이를 보이지 않았다.
6. 이상의 성적으로 보아 ADH의 별도 투여는 소량의 Li⁺ 투여로 아직 이뇨효과가 없는 토끼에게는 Na⁺ 및 물의 이뇨반응을 자극하지만 다량의 Li⁺ 투여에 의한 이뇨반응에는 별다른 영향을 미치지 않는다. 그러나 혈중 Li⁺ 농도와 뇨중으로의 Li⁺배설율을 모두 감소시키는 바 ADH는 Li⁺의 조직내 축적 특히 신수질내 축적을 촉진시키는 것으로 간주된다.

—ABSTRACT—

Effects of ADH on renal handling of lithium and lithium induced diuresis in rabbits

Ho Kyung Sung, Jun Kim, Won Kyung Ho and Dong Hoon Shin

*Department of Physiology, College of Medicine
Seoul National University*

The effect of ADH on renal handling of lithium and lithium induced diuresis was investigated in rabbits pretreated with lithium (control group) or lithium and ADH (ADH group). LiCl (1mEq/kg) was administered intraperitoneally for 3 days and ADH (0.5 μ /kg) was injected intramuscularly on the 2nd and 3rd days in ADH group.

On the 4th day morning single intravenous injection of LiCl (2mEq/kg) was given. After then 10, 30 and 60 minute samples were taken from carotid artery and urinary bladder. Urinary flow rate, Na⁺, K⁺, Li⁺ and osmolarity were measured together with the plasma concentration of them.

Followings are the results obtained:

1. Before single injection of large dose of LiCl, plasma concentration and urinary excretion rate of Li⁺ were lower in ADH group than in control group. On the other hand, urine volume, osmolarity and excretion rate of Na⁺ were higher in ADH group than in control group.

2. Plasma concentration and urinary excretion of K⁺ were lower in ADH group and particularly urinary excretion decreased markedly after single injection of large dose of LiCl.

3. After single large dose injection of LiCl plasma Li⁺ concentration decayed more rapidly in ADH group. On the contrary, urinary excretion decreased slightly.

4. There were no significant differences in Li-induced water diuretic and natriuretic response between both groups.

From the above results we conclude that administration of ADH stimulates water and natriuresis in rabbits induced by a small dose of LiCl but has no

effect upon diuretic responses induced by a large dose of LiCl, and also ADH stimulates accumulation of lithium in tissues especially in renal medulla.

REFERENCES

- Baer, L.: *Pharmacology-lithium absorption, distribution, renal handling and effect on body electrolytes. In: Lithium. Gershon, S. and Shopsin, B., eds., pp.33-50, Plenum Press, New York, 1973.*
- Balment, R.J., Jones, I.C. and Henderson, I.W.: *Time course of lithium-induced alterations in renal and endocrine function in normal and Brattleboro rats with hypothalamic diabetes insipidus. Br. J. Pharmacol., 59:627, 1977.*
- Bank, N., Lief, P.D., Aynedzian, H.S. and Mutz, B.F.: *Studies of the urinary acidification defect induced by lithium. Am. J. Physiol., 242:23, 1982.*
- Baylis, P.H. and Heath, D.A.: *Water disturbances in patients treated with oral lithium carbonate. Ann. Intern. Med., 88:607, 1978.*
- Burg, M.B.: *Renal handling of sodium, chloride, water, amino acids, and glucose. In: Kidney. Brenner, B.M. and Rector, F.C. eds., pp.328-407, Saunders Press, Philadelphia, 1981.*
- Candia, O.A. and Chiarandrini, D.T.: *The transport of lithium and rectification by frog skin. Biochim. Biophys. Acta, 307:578, 1973.*
- Christensen, S.: *Effect of antidiuretic drugs in rats with lithium-induced polyuria. Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh), 38:81, 1976.*
- Cox, M. and Singer, I.: *Lithium and water metabolism. Am. J. Med., 59:153, 1975.*
- Cox, M. and Singer, I.: *Lithium-induced inhibition of aldosterone-stimulated Na⁺ transport in the toad urinary bladder. Clin. Res., 26:541A, 1978.*
- Davis, J.M. and Fann, W.E.: *Lithium. Rev. Pharmacol., 11:285, 1971.*
- Dousa, T.P.: *Interaction of lithium with vasopressin-sensitive cyclic AMP system of human renal medulla. Endocrinology, 95:1359, 1974.*
- Dousa, T.P. and Barnes, L.A.: *Lithium-induced diuretic effect of antidiuretic hormone in rats. Am. J. Physiol. 231:1754, 1976.*
- Dousa, T.P. and Hechter, O.: *The effect of NaCl*

- and LiCl on vasopressin-sensitive adenylyl cyclase. *Life Sci.*, 9:765, 1970.
- Forrest, J.N. Jr., Cohen, A.D., Torretti, Jr., Himmelhoeh, J.M. and Epstein, F.H.: On the mechanism of lithium-induced diabetes insipidus in man and the rat. *J. Clin. Invest.*, 53:1115, 1974.
- Harris, C.A. and Jenner, F.A.: Some aspects of the inhibition of the action of antidiuretic hormone by lithium ions in the rat kidney and bladder of the toad, *Bufomarius*. *Br. J. Pharmacol.*, 44:223, 1972.
- Hecht, B., Kashgarian, M., Forrest, J.N. and Hayslett, J.P.: Effects of lithium on proximal and distal tubular function. *Clin. Res.*, 24:402A, 1976.
- Hochman, S. and Gutman, Y.: ADH antagonism and ADH independent action in rats with diabetes insipidus. *Eur. J. Pharmacol.*, 28:100, 1974.
- Husted, R.F.: The effect of lithium ions on the antidiuretic action of vasopressin in the rat. *Br. J. Pharmacol.*, 55:572, 1979.
- Kurtzman, N.L., Rogers, P.W., Bvonjarern, R.S. and Arruda, J.A.L.: Effects of infusion of pharmacologic amounts of vasopressin on renal electrolyte excretion. *Am. J. Physiol.*, 228:890, 1975.
- Lahn, D.W. and Forrest, J.N. Jr.: Lithium-induced enhancement of water excretion in the absence of vasopressin. *Clin. Res.*, 23:602A, 1975.
- Manuel, M.M. and Susan, O.S.: Distal nephron function of the rat during lithium chloride infusion. *Kidney Int.*, 12:17, 1977.
- Martinez-Maldonado, M., Eknayan, G. and Suki, W.N.: Natriuretic effects of vasopressin and cyclic AMP: possible site of action in the nephron. *Am. J. Physiol.*, 220:2013, 1971.
- Martinez-Maldonado, M., Stavroulaki-Tsapara, A., Tsaparas, N., Suki, W.N. and Eknayan, G.: Renal effects of lithium in rats: Alterations in water and electrolyte metabolism and the response to vasopressin and cyclic adenosine monophosphate during prolonged administration. *J. Lab. Clin. Med.*, 86:445, 1975.
- McNeil, S., Jennings, G., Eastwood, P.R., Paschalis, C. and Jenner, F.A.: Lithium and the anti-diuretic hormone. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 3:305, 1976.
- Mehta, P.K., Sodhi, B., Arruda, J.A.L. and Kurtzman, N.A.: Interaction of amiloride and lithium on distal urinary acidification. *J. Lab. Clin. Med.*, 93:983, 1979.
- Meyers, J.B., Morgan, T.D., Caney, S.L. and Ray, C.: Effects of lithium on the kidney. *Kidney. Inter.*, 18:601, 1980.
- Miller, P.D., Dubovsky, S.L., McDonald, K.M., Katz, F.H., Robertson, G.L. and Schrier, R.W.: Central, renal and adrenal effects of lithium in man. *Am. J. Med.*, 66:797, 1979.
- Padfield, P.L., Park, S.J., Morton, J.J. and Braidwood, A.E.: Plasma level of antidiuretic hormone in patients receiving prolonged lithium therapy. *Br. J. Psychiat.*, 130:144, 1977.
- 박준, 김전, 성호경: 정맥주사한 Li^+ 의 부위별 조가분포상과 Na^+ 및 K^+ 의 혈중농도와 요중배설에 미치는 영향(초록). *대한생리학회지*, 15(2):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.
- Schou, M., Baastrup, P.C., Crof, P., Weis, P. and Angst, J.: Pharmacological and clinical problem of lithium prophylaxis. *Br. J. Psychiat.*, 116:615, 1970.
- Reinach, P.S., Candia, O.A. and Siegal, G.S.: Lithium transport across isolated frog skin epithelium. *J. Mem. Biol.*, 3:143, 1974.
- Singer, I.: Lithium and kidney. *Kidney Int.*, 19:374, 1981.
- Steele, T.H., Dudgeon, K.L. and Larmore, C.K.: Pharmacological characterization of lithium reabsorption in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 196:188, 1976.
- Thomsen, K.: Renal elimination of lithium in rats with lithium intoxication. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 199:483, 1976.
- Torp-Pedersen, C. and Thorn, N. A.: Acute effects of lithium on the action and release of antidiuretic hormone in rats. *Acta Endocrinol (Copenh.)*, 73:665, 1973.
- Webb, R.K., Woodhall, P.B., Tisher, C.C. and Robinson, R.R.: Acute effects of lithium on the renal concentrating mechanism in a primate. *Am. J. Physiol.*, 228:909, 1975.