

Lithium 이온의 배설에 미치는 Corticosteroid의 영향

영남대학교 의과대학 약리학교실
오신열 · 하정희 · 이광윤 · 김원준

서 론

Lithium은 1970년경부터 조울증의 치료제로서 널리 사용되고 있는 약물이다.

Lithium의 임상 적용상의 문제점은 그 부작용으로서 안전역이 매우 좁아, 조울증의 치료 농도는 혈중 1 mEq/L 전후^{1,2)}이나 1.2~1.4 mEq/L에서 설사나 구토를 볼 수 있고, 3 mEq/L에서 정신혼란, 진전, 신장 장애등을 볼 수 있으며 4 mEq/L를 초과하면 사망할 수도 있다.¹⁾

그러나 이 약물의 부작용을 방지하는 방법은 아직 그렇다 할 것이 없으며, 다만 투여 중 그 혈중 농도를 계속적으로 추적하여 투여량을 조절하는 방법 밖에 없는 실정이다. 또 만일 과량 투여 또는 과감수성에 의해 부작용이 나타났을 때는 대개의 경우는 대증 치료에 의존하며 심한 경우는 투석요법(dialysis)이 도움이 된다¹⁾고 한다.

저자는 이 Lithium의 주 배설 경로가 신장이며 대부분이 근위세뇨관에서의 재흡수에 의하여 그 혈중 농도가 유지된다.²⁻⁷⁾는 점을 기본으로 하고, 그 체내 이동 방식이 Na⁺과 유사하며, 사구체에서 여과된 Na⁺의 65%가 근위 세뇨관에서 재흡수 된다.²⁾는 점에 착안하여 신장에서 Na⁺의 배설에 영향을 줄 수 있는 약물이 Li⁺의 배설에도 어떤 영향을 줄 수 있을 것으로 추측하였다.

이 문제에 관한 연구자들의 견해를 보면 Baldessarini²⁾는 Na⁺의 혈중 농도를 증가시키면 Li⁺의 배설이 증가된다고 하였고, Thomsen과 Schou³⁾는 저 Na⁺ 식이는 Li⁺의 배설을 감소시키고, 고 Na⁺ 식이는 Li⁺의 배설을 증가시킨다고 하였다. 또 Smith⁸⁾는 탈수된 쥐에 수분만으로 rehydration시키면 Lithium의 clearance가 감소되

고 0.9% NaCl 용액으로 rehydration시키면 Lithium clearance가 증가된다고 하였다. 위의 보고들은 Li⁺이 체내에서 Na⁺과 같은 방법으로 이동하면서 1가의 양이온으로서 어떤 부분에서는 Na⁺의 substitute로서의 역할을 할 수 있음을 시사하고 있다.

그리고 Himmelhoch⁴⁾ 등과 Depaulo⁵⁾ 등은 Na⁺ 접핍을 일으키는 모든 이뇨제 예를 들어 furosemide, ethacrynic acid 및 thiazide 등에 의해 Li⁺의 저류가 증가한다고 함으로써 이들 이온의 배설 과정에서 Na⁺와 Li⁺의 교환 기전 또한 가능성을 시사하였다.

그러나 이들과 다른 견해를 가지는 연구 보고들도 있는데 Thomsen¹⁰⁾은 Lithium clearance와 Na⁺ clearance는 상관 관계가 없다고 하였고 Thomsen과 Olesen¹¹⁾은 Lithium clearance는 Na⁺ 섭취에 관계없이 urine flow에 정비례하므로 결국 Lithium clearance는 근위 세뇨관을 통과하는 수분의 양에 의해 결정된다고 하였다.

한편 Geisler¹²⁾은 Lithium clearance는 urine flow와는 상관 관계가 희박하다고 하였고, Thomsen과 Schou³⁾는 Lithium 배설에 furosemide, ethacrynic acid, bendroflumethiazide 및 ammonium chloride 등에 의한 water diuresis에 별 영향을 받지 않는다고 하였다.

Lithium의 배설에 관한 Na⁺나 수분의 영향 또는 각종 이뇨제의 효과는 위와 같이 학자들에 따라 견해가 다르나 한 가지 확실한 것은 Lithium의 독작용을 치료할 수 있을만큼 탁월한 배설 증가를 일으킬 수 있는 방법이 아직은 없다는 것이다.

이에 저자는 Lithium의 배설에 미치는 corticosteroid의 영향을 검색하여 그 결과를 보고하는 바이다.

재료 및 방법

체중 200~300g의 암쥐(Sprague-Dowley)를 사용하여 아래와 같은 실험을 하였다.

먼저 rat에 50mg/kg의 lithium chloride를 복강내에 주사하고 fludrocortisone과 dexamethasone를 각 군에 따라 정해진 용량을 주사하여 metabolic cage(대조기기사제 model 820 H)에 수용하여 24시간뇨를 채취하였다.

사육실내의 기온은 21~23°C, 습도는 60~70%로 유지하였고, 약물 주사 후 24시간 동안 사료 공급을 중단하고 수분만을 공급하였다. 주사한지 24시간 후에 guillotin으로 단두하여 채혈하고 혈청을 분리하였다. 채취된뇨는 양을 측정한다 뒤 원심 분리하여 청결한 시료를 얻었다. 분리된 혈청과 시료로부터 Flame photometer(Instrumentation laboratory 사제 IL 945)를 사용하여 Na⁺, K⁻ 및 Li⁺의 농도를 측정하였으며 뇨중 lithium의 배설 percentage로 환산한 방법은 다음과 같다.

% Exc.Li⁺U =

$$\frac{[Li^+]_u \times Vu}{(BW/50)/MW} \times 100(\% \text{ of injected amount})$$

[Li⁺]_u: Li concentration. in urine(mEq/L)

Vu: urine volume(L)

BW: body weight of rat(kg)

MW: molecular weight of LiCl(42.40)

본 실험에서 사용된 lithium chloride(관동 화학주식회사제)는 1% 수용액을 만들어 복강내에 주사하였고, fludrocortisone (SIGMA제)은 ethanol과 propylene glycol의 3:7 혼합액에 용해시켜 Hamilton microsyringe로 대퇴부에 근육 주사하였고 대조군은 용매만을 대퇴부에 근육 주사하였으며, dexamethasone sodium phosphate (USP)는 4mg/ml용액을 별도로 제조한 상기 주사액의 vehicle(용액 1ml당 sodium sulfate 1mg, sodium citrate 19.4mg 및 benzyl alcohol 0.01ml을 증류수에 녹여 citric acid와 sodium hydroxide로 pH를 조정하였다.)로 희석하여 복강내에 주사하였고 대조군은 용매만을 복강내에 주사하였다.

성 적

먼저 lithium의 혈중 농도 변화를 살펴보면 fludrocortisone 0.1mg/kg 또는 1mg/kg을 투여한 군에서는 별 변화가 없었으나 fludrocortisone 10 mg/kg을 투여한 군에서는 그 혈중 농도가 0.046 ± 0.0048 mEq/L로서 대조군 0.087 ± 0.0042 mEq/L에 비하여 현저한 (P < 0.001)감소를 보였다. Dexamethasone 0.1mg/kg를 투여한 군에서는 lithium의 혈중 농도가 0.007 ± 0.0053 mEq/L로서 대조군의 0.097 ± 0.0096 mEq/L에 비하여 상당히 감소된 경향을 보였으나 통계적 유의성은 인정되지 않았다. 그러나 1mg/kg 또는 10mg/kg을 투여한 군에서는 0.059 ± 0.0042 mEq/L 및 0.048 ± 0.0060 mEq/L로서 양군 모두에서 매우 유의한 (P < 0.01) 감소를 보였다(표 1, 도 1).

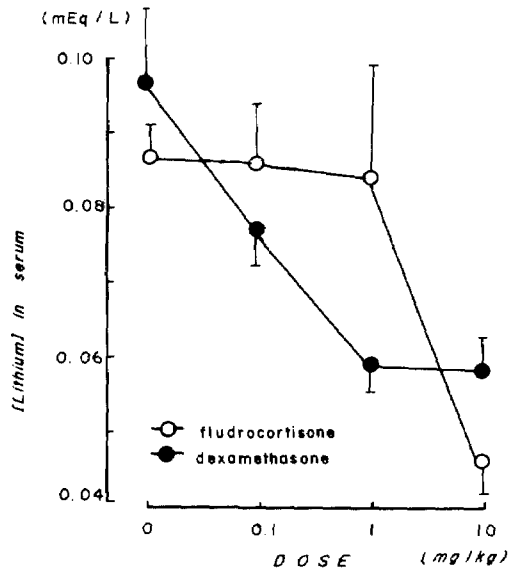


Fig. 1. Effects of fludrocortisone and dexamethasone on the serum concentration of lithium in the rat

The values are revealed as Mean ± S.E.

Lithium의 뇨중 배설률을 보면 fludrocortisone을 투여한 군에서는 10mg/kg의 고농도를 투여한 군에서 주사한 양의 51.26 ± 2.825%가 배설되어 대조군의 45.45 ± 1.748%에 비하여서는 증가한 경향을 보였지만 통계적 유의성은 인정되지 않았다. 그러나 dexamethasone을 투여한 군에서는 1mg/kg 투여군과 10mg/kg 투여군에서 각각 53.64 ± 3.947%(P < 0.05) 및 53.90 ± 1.763%(P < 0.01)로서 대조군의 41.53 ± 2.601%에 비하

Table 1. Effects of fludrocortisone and dexamethasone on the serum concentrations and urinary excretions of Na, K, and Li in the rat

Drug	dose (mg/kg)	Li S (mEq/L)	%Exc. Li U	Na/K S	Na/K U
fludroco-rtisone	0	0.087 ± 0.0042	45.41 ± 1.748	23.14 ± 0.084	0.76 ± 0.061
	0.1	0.086 ± 0.0084	43.88 ± 0.725	23.80 ± 0.555	0.62 ± 0.091
	1	0.084 ± 0.0133	46.31 ± 1.112	24.21 ± 1.167	0.47 ± 0.050**
	10	0.046 ± 0.0048***	51.26 ± 2.825	25.62 ± 0.467*	0.43 ± 0.33**
dexamet-hasone	0	0.097 ± 0.0096	41.53 ± 2.601	22.35 ± 0.559	0.77 ± 0.066
	0.1	0.077 ± 0.0053	44.57 ± 2.465	21.07 ± 0.409	1.25 ± 0.043***
	1	0.059 ± 0.0042**	53.64 ± 3.947**	21.22 ± 0.671	1.15 ± 0.045**
	10	0.058 ± 0.0060**	53.90 ± 1.763	21.13 ± 0.556*	0.03 ± 0.048*

Li S : lithium concentration in serum
 % Exc. Li U : % excretion of lithium in urine
 Na/K S : Na-K concentration ratio in serum
 Na/K U : Na-K concentration ratio in urine
 The values are revealed as Mean ± S.E.
 * P < 0.05 ** P < 0.01 *** P < 0.001

여 유의한 증가를 보였다(표 1, 도 2).
 혈청내 Na⁺ 농도의 K⁺ 농도에 대한 비율은 fludrocortisone 군에서는 농도에 따라 점차 증가하는 경향을 보이며 10mg/kg군에서는 25.62 ± 0.467로서 대조군의 23.14 ± 0.884에 비하여 유의한 (P < 0.05) 증가를 보였다. 그러나 dexame-

thasone군에서는 약간 감소하는 경향을 보였다(표 1, 도 3)
 뇨중 Na⁺ 농도의 K⁺ 농도에 대한 비율을 보면 fludrocortisone군에서는 1mg/kg군과 10mg/kg군에서 각각 0.47 ± 0.050 및 0.43 ± 0.033으로서 대조군 0.76 ± 0.061에 비해 현저한 (P < 0.01) 감

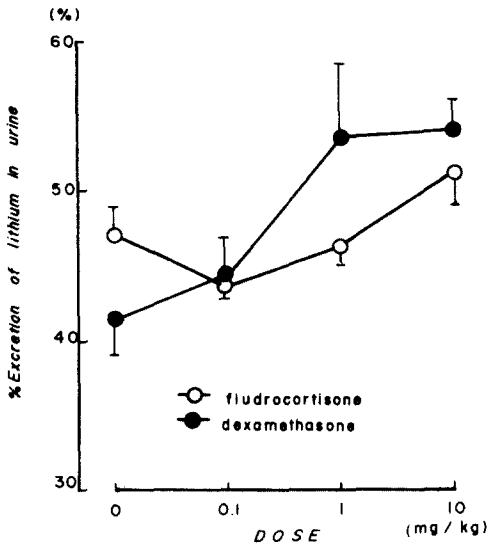


Fig. 2. Effects of fludrocortisone and dexamethasone on the urinary excretion of lithium in the rat
 The values are revealed as Mean ± S.E.

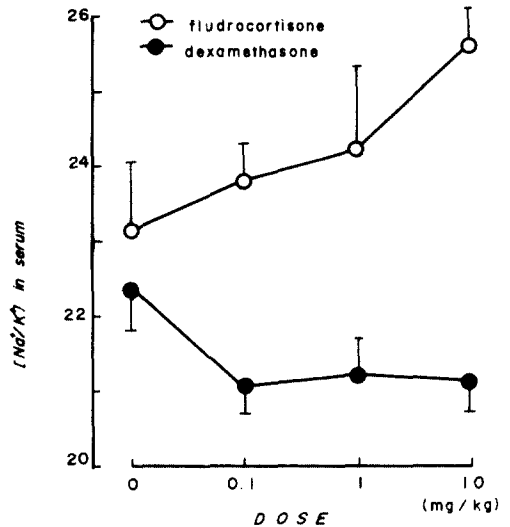


Fig. 3. Effects of fludrocortisone and dexamethasone on the [Na]/[K] ratio in the rat
 The values are revealed as Mean ± S.E.

소를 보였으며, 반면 dexamethasone군에서는 0.1 mg/kg군은 1.25 ± 0.043 ($P < 0.001$) 1mg/kg군은 1.15 ± 0.045 ($P < 0.01$), 10mg/kg군은 1.03 ± 0.048 ($P < 0.05$) 등으로 약물 투여군 모두에서 유의한 증가를 보였다(표 1, 도 4)

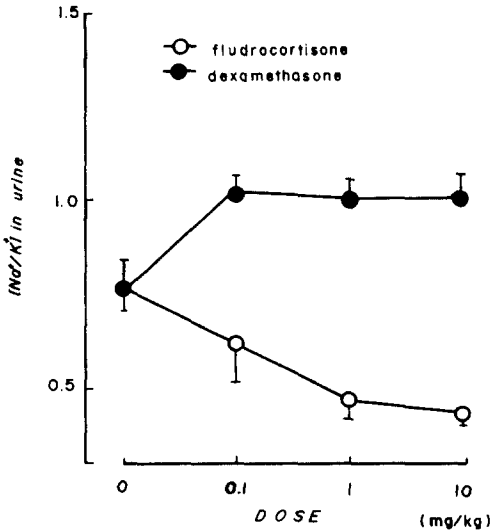


Fig. 4. Effects of fludrocortisone and dexamethasone on the $[Na]/[K]$ ratio in the rat urine

The values are revealed as Mean \pm S.E.

고찰

임상에서 조울증의 치료제로 사용되는 lithium 제제는 lithium carbonate(Li_2CO_3)로서 이는 경구 투여제로 사용되는 제제이다. 그러나 본 실험에서는 lithium chloride($LiCl$)을 사용하였는데 그 이유는 다음과 같다. 먼저 rat에게 투여하기로는 경구 투여보다 주사 방법이 더 용이하며 경구 투여시는 투여량 전부의 흡수를 보장할 수 없으나 주사시는 경구 투여시보다 많은 양의 흡수를 보장할 수 있다.

또 lithium carbonate는 lithium chloride보다 수용성이 낮고(1g/73ml water) alcohol에도 불용임으로 주사제를 만들기가 용이하지 않으나 lithium chloride는 수용성이 높고(1g/1.3ml water) alcohol에도 쉽게 녹으므로³⁾ 소량을 주사하여 신속히 흡수시키는데 보다 유리하기 때문이다. 따라서 본 실험의 목적상 $LiCl$ 을 주사하는 것이 유리하다고 판단되었다.

저자가 본 실험에서 주로 관찰하고자 한 사항은, 첫째는 fludrocortisone이나 dexamethasone이 lithium이온의 혈중 농도를 줄일 수 있는가 하는 것이며 만일 줄일 수 있다면 그것이 과연 뇨중 배설을 증가시킨 결과인가 하는 것이다.

둘째는 이들 약물에 의하여 lithium의 뇨중 배설이 증가 또는 감소된다는 그것이 Na^+ 이동과 어떤 관계가 있는가 하는 것이다.

본 실험의 결과 fludrocortisone보다는 dexamethasone이 보다 적은 용량으로도 혈청내 lithium 농도를 줄일 수 있었고 lithium의 뇨중 배설량도 훨씬 높은 강도로 증가시켰다. 즉 dexamethasone이 fludrocortisone보다는 lithium의 뇨중 배설 증가 작용이 강하므로 혈중 lithium 농도의 감소에 더 크게 기여할 수 있다는 것이다.

Haynes와 Murad¹⁴⁾에 의하면 그 소염 작용은 fludrocortisone이 cortisol의 10배이고 dexamethasone은 cortisol의 25배이며, sodium retaining potency(mineralocorticoid action)는 fludrocortisone이 cortisol의 125배이나 dexamethasone은 그러한 작용이 거의 없는 제제이다. 본 실험의 결과 fludrocortisone에 의해서는 혈중 Na^+ 의 K^+ 에 대한 농도비가 증가하였고 반대로 뇨중 Na^+ 의 K^+ 에 대한 농도비가 감소하였다. 또 dexamethasone에 의해서는 그 반대의 경향을 보여주었다. 이러한 사실은 fludrocortisone의 mineralocorticoid action에 의하여 원위 세뇨관에서 Na^+ 의 재흡수가 증가되고 K^+ 의 배설이 증가되었다^{14,15)}는 것을 말해준다. 반면에 dexamethasone에 의해서는 오히려 Na^+ 의 배설이 증가되는 동시에 K^+ 의 뇨중 배설이 감소되는 경향을 보여주었으나 이 양자의 경우 즉 고농도의 fludrocortisone이나 보다 적은 용량의 dexamethasone 모두에서 lithium의 혈중 농도가 감소되고 뇨중 배설량이 증가되었다는 것은 lithium의 신장을 통한 배설은 Na^+ 이나 K^+ 의 이동과는 전혀 상관 없다는 Thomsen,¹⁶⁾ Thomsen과 Olesen¹¹⁾ 등의 주장과 일치하고 있는 듯하다.

최근 Horisberger와 Diezi¹⁶⁾는 aldosterone으로 행한 실험 결과 aldosterone의 mineralocorticoid action이 신 세뇨관을 통한 lithium의 재흡수에 별 영향을 미치지 못한다고한 보고는 본 실험 결과와 일치한다.

본 실험에 사용된 두 corticosteroid제제의 항

염증 작용 강도를 보면 dexamethasone이 fludrocortisone보다 2.5배 강한데 본 실험의 결과 lithium의 혈중 농도 감소 작용이나 뇨중 배설량 증가 작용이 dexamethasone투여군에서 강하게 나타나는 경향이 있었다는 점에 주목할 필요가 있다.

이 항 염증 작용을 corticosteroid의 다른 한가지 작용 즉 glucocorticoid action의 일환으로 본다면 lithium의 배설 촉진 및 혈중농도 감소 작용은 glucocorticoid action과 상관이 있는 것이라는 추측이 가능해진다.

이상의 내용을 간추리면 corticosteroid는 lithium의 뇨중 배설량을 증가시키고 그 혈중 농도를 감소시킬 수 있으나 이러한 작용은 mineralocorticoid action과는 상관이 없으며 오히려 glucocorticoid action 또는 제3의 작용 기전에 의해 이루어진다고 사료되는 바이다.

요 약

rat에 주사된 lithium 이온의 배설에 미치는 수종의 corticosteroid의 영향을 검색한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. fludrocortisone을 10mg/kg 투여하여 혈청내 lithium 농도를 줄일 수 있었고, lithium의 뇨중 배설량도 증가시켰다.
2. dexamethasone을 0.1mg/kg 투여하여 혈청내 lithium 농도를 줄일 수 있었고, 1mg/kg을 투여하여 lithium의 뇨중 배설량도 증가시켰다.
3. dexamethasone에 의하여서는 혈중 Na⁺의 K⁺에 대한 농도비가 감소하였고, 반대로 뇨중 Na⁺의 K⁺에 대한 농도비가 감소하였다.

이상의 실험 결과를 미루어 corticosteroid는 lithium의 뇨중 배설량을 증가시키고 그 혈중 농도를 감소시킬 수 있으나, 이러한 작용은 신장을 통한 Na⁺ 이나 K⁺의 이동과는 전혀 상관이 없다고 생각된다.

참 고 문 헌

1. 홍사석 : 항 정신성 약물. In : 약리학 강의, edited by 이우주. 1st ed. 선일문화사, 서울, 1984, p 155-173.
2. Baldessarini, R. J. : Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In : The

pharmacological basis of therapeutics. edited by Gilman, A.G., Goodman, L.S., Rall, T.W. and Murad, F. 7th ed. Macmillan Publishing Co. New York, 1985, p 387-445.

3. Thomsen, K. and Schou, M. : Renal lithium excretion in man. Am.J. Physiol. 215(4) : 823-827, 1968.
4. Himmelhoch, J.M., Poust, R.I. and Mallinger, A.G. : Adjustment of lithium dose during lithium-chlorthiazide therapy. Clin. Pharmacol. Ther. 22 : 225-227, 1977.
5. Depaulo, J.R.Jr., Correa, E.I. and Sapir, D.G. : Renal toxicity of lithium and its implications. Johns Hopkins Med.J. 149 : 15-21, 1981.
6. Hayslett, J.P. and Kashgarian, M. : A micropuncture study of the renal handling of lithium. Pflugers Arch. 380 : 159-163, 1979.
7. Thomsen, K., Holstein-Rathlow, N.H. and Leyssac, P.P. : Comparison of three measures of proximal tubular reabsorption : lithium clearance, occlusion time and micropuncture. Am.J. Physiol. 241(10) : F343-F355, 1981.
8. Guyton : Renal mechanisms of concentrating and diluting the urine. In : The textbook of medical physiology. edited by Guyton, A.C. 6th ed. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1981, p 420-434.
9. Smith, D.F. : Renal lithium clearance during dehydration and rehydration with water or 0.9% NaCl in the rat. Acta. Physiol. Scand. 90 : 427-430, 1974.
10. Thomsen, K. : Renal elimination of lithium in rats with lithium intoxication. J. Pharmacol. Exp. Ther. 199(3) : 483-489. 1976.
11. Thomsen, K. and Olesen, O.V., Y. : Renal lithium clearance as a measure of the delivery of water and sodium from the proximal tubule in humans. Am.J. Med. Sci. 288(4) : 158-161, 1984.
12. Geisler, A., Schou, M. and Thomsen, K. : Renal lithium elimination in manic depressive patients-initial excretion and clearance. Pharmakopsychiat. 10(3) : 149-155, 1971.

13. Martha, W. : Lithium chloride. In : The Merck Index. edited by Martha, W. 10th ed. Merck and Co. Rahway, N.J., 1983, p 5344.
14. Haynes, R.C., Jr. and Murad, F. : Adrenocorticotrophic hormone : Adrenocortical steroids and synthetic analog : Inhibitors of adrenocortical steroid biosynthesis. In : The pharmacological basis of therapeutics. edited by Gilman, A.G., Goodman, Rall, T.W. and Murad, F. 7th ed. Macmillan Publishing Co. New York, 1985, p 387-445.
15. Mulrow, P.J. and Forman, B.H. : The tissue effects of mineralocorticoids. *Am.J. Med.* 53 : 561-572, 1972.
16. Horisberger, J.D. and Diezi, J. : Effect of aldosterone on the excretion of lithium in the adrenalectomized rat *Pflugers Arch.* 399 (3) : 213-215, 1983.

- Abstract -

Effect of Corticosteroids on Renal Excretion of Lithium

Shin Yul Oh, Jeoung Hee Ha, Kwang Youn Lee, and Won Joon Kim

*Department of Pharmacology
College of Medicine, Yeungnam University
Taegu, Korea*

Lithium salts are being used increasingly to treat patient with affective disorders, especially acute mania, or bipolar manic-depressive illness. For therapeutic effect the lithium content must be maintained at or above a particular level. Lithium poisoning due to overdosage may be seen occasionally, and its course is determined primarily by the rate of renal lithium elimination. A search is therefore indicated for procedures that could raise the lithium clearance. In a number of reports renal lithium excretion has been studied in relation to the excretion of water, sodium, potassium and hydrogen, but effects of sodium or water on the lithium excretion has not yet been clarified.

Hence the present study was undertaken to investigate the effects of corticosteroid on the excretion of lithium ion.

The female rat(Sprague-Dowley), weighing from 200 to 300g, was injected with 50mg/kg of lithium chloride intraperitoneally, and then injected with graded dosage of fludrocortisone and dexamethasone in each group. During the injected rats were incubated in metabolic cage, 24 hour urine of rats were collected. At 24 hours after injection, the rats were sacrificed with guillotin, the blood were collected. And then the concentratiois of Na^+ , K^+ , Li^+ of collected urine and serum were checked by Flame photometer.

The results are summarized as follows :

1. Fludrocortisone decreased the serum concentration of lithium and increased the urinary excretion of lithium.

2. In the group treated with low dose of dexamethasone(0.1mg/kg), the serum concentration of lithium was decreased and high dose of dexamethasone (1mg/kg) increased the urinary excretion of lithium.

3. Fludrocortisone increased the urinary $[\text{Na}^+]/[\text{K}^+]$ in serum and decreased $[\text{Na}^+]/[\text{K}^+]$ in urine, but opposite effects were occurred in dexamethasone.

By above results, it may be concluded that corticosteroid increased the urinary excretion of lithium and decreased the serum concentration of lithium, but it seems to be there is no relationship between these effects of corticosteroid and of the renal Na^+ or K^+ transport.