

토끼에서 태자를 통하지 않은 양수내 Li⁺의 이동

서울대학교 의과대학 생리학교실

김 영 제 · 호 원 경 · 성 호 경

(1990년 4월 20일 접수)

= Abstract =

Extrafetal Transfer of Li⁺ in Amniotic Fluid of Pregnant Rabbits

Young Jae Kim, Won Kyung Ho and Ho Kyung Sung

Department of Physiology, College of Medicine, Seoul National University

The extrafetal transfer of Li⁺ in amniotic fluid was studied in 45 pregnant rabbits. LiCl solution was administered either intravenously to mother or directly into the amniotic sac and monitored the appearance and disappearance of Li⁺ in the amniotic fluid, then calculated the transfer rate of Li⁺ of extrafetal origin. To study the transplacental Li⁺ transfer, a solution of 150 mM LiCl was infused continuously via maternal vein (initial dose: 0.7 mmol/kg, maintaining dose: 0.03 mmol/kg/min) and the Li⁺ concentration was measured in maternal blood and amniotic fluid after 60 and 120 minutes of infusion. Change in the volume of amniotic fluid was determined by Congo red dilution method at the same time. Effects of duration of gestation was not considered in this study. Extrafetal transport of Li⁺ into the amniotic fluid was estimated by comparing the Li⁺ concentration and volume of amniotic fluid determined before and after ligating the placental vessels. Extrafetal Li⁺ transport from the amniotic fluid was determined by observing the time dependent disappearance of Li⁺ and Congo red in amniotic fluid after injecting 0.5 ml solution of 15 mM or 90 mM LiCl and 50 mg/ml Congo red.

Followings are the results obtained:

- 1) During infusion of LiCl through maternal vein the ratio of the amniotic Li⁺/maternal plasma Li⁺ increased significantly along with the increment of fetal weight.
- 2) The volume of amniotic fluid of larger fetuses than 20.5 gm increased significantly during administration of LiCl while that of smaller fetuses did not change.
- 3) After umbilical cord ligation the Li⁺ concentration of amniotic fluid of larger fetuses than 20.5 gm was decreased to $59.9 \pm 10.3\%$ and $56.9 \pm 42.9\%$ (mean \pm S.D.) of those of control group after 60 and 120 minutes of LiCl infusion respectively. In amniotic fluid of smaller fetuses than 20.5 gm, there was no significant difference between control and ligation groups.
- 4) The disappearance rate of Congo red in the amniotic fluid was $45.2 \pm 8.2\%/hr$.
- 5) The disappearance rate of Li⁺ after intraamniotic injection of LiCl depended on the amount injected. On injecting 7.5 μ mol LiCl, Li⁺ disappeared rapidly from the amniotic fluid and the rates after 60 min and 90 min were 97.0 ± 2.8 , $98.5 \pm 2.0\%$ respectively. On injecting 45 μ mol LiCl, the rates were 56.0 ± 15.4 , $78.9 \pm 14.5\%$ at 60 and 90 min.
- 6) From the above results it was concluded: a) Li⁺ transfer into the amniotic fluid increased along

*이 논문은 1989년도 서울대학교병원 임상연구비의 보조로 이루어졌음.

with the fetal growth and one half of Li^+ influx is through the extrafetal route even after the maturation of fetal kidney. b) One half of the Li^+ transfer from the amniotic fluid was through swallowing of fetus, while the remaining half was transferred rapidly through amniotic membrane, which was concentration limited.

Key Words: Lithium ion, Amniotic fluid, Extrafetal route

서 론

임신말기의 토끼에게 Li^+ 을 투여하면 태자 혈중 농도와 양수내 농도는 시간경과와 더불어 증가하되 태자 혈중농도와 양수내 농도의 변동상은 서로 다르다. 즉 투여 후 1시간 이내에서는 양수내 농도는 모체 혈중 농도 보다는 물론 태자 혈중농도보다 낮으나 투여 후 2시간에서의 양수내 농도는 태자 혈중농도와 유사한 수준에 이르고 모체 혈장농도의 70% 수준에 도달하며 (성호경 및 김 전, 1984) 투여 후 24시간에서의 양수내 농도는 태자 혈중농도보다 높고 모체 혈중농도와 같은 수준이거나 보다 높은 수치를 나타낸다(심재식 및 성호경, 1987). 일반적으로 요를 통해 쉽게 배설되는 물질들의 양수내 농도는 쉽게 상승되지만(Thornburg et al, 1979), 일반 생물막에서의 투과성이 큰 물질들은 양수로 부터 쉽게 소실되는 반면 단백질 처럼 분자가 큰 물질들의 소실율은 극히 낮아서 오랫동안 양수내 높은 농도를 유지한다(Thornburg et al, 1979; Seeds, 1980). 그러므로 양수내로의 물질유입의 주된 통로는 태자신이며, 유출통로는 입을 통한 연하(Tomoda et al, 1985; Brace, 1986)와 양수를 둘러싸고 있는 막이라고 알려져 있으며 물질의 종류에 따른 소실 차이는 막에서의 투과성 차이에서 비롯된다고 볼 수 있다(Seeds, 1970). 양수로부터의 물질 유출상을 양수의 막, 특히 용모-양막에서 보면 물의 투과성은 심히 높으며 분자 크기가 작은 Urea, NaCl의 이동도 신속하게 이루어진다(Seeds, 1970). 양막과 용모막에서의 전압차는 거의 0이고 이곳에서 능동적 이동이 이루어지지는 않으며(Lind et al, 1971), 삼투압차 등에 의한 bulk flow와 확산에 따른 이동이 있을 뿐이다(Ross et al, 1983; Lotgering & Wallenburg, 1986). 그러므로 용모-양막에서 이동 가능한 물질들의 이동은 bulk flow의 요인이 없는 한 농도차에

따른 확산에 의해 양측성으로 이루어진다고 생각할 수 있다.

이와 같은 점을 감안할 때 모체내로 Li^+ 을 투여하고 난 다음 양수의 Li^+ 농도가 시간경과 후 태자 혈장보다 상대적으로 높아지는 것은(심재식 및 성호경, 1987) 첫째로, 태자 혈중 Li^+ 이 신을 통해 양수내로 이동되었기 때문인 것으로 생각할 수 있으며, 둘째로는 주위막 특히 태반의 용모-양막에서 운반되어 추가될 가능성을 생각할 수 있다. 그러나 모체로부터 태자측으로의 Li^+ 이동은 심히 느려서 양자 사이의 평형에 도달하는데에는 기니픽에서 7시간(Binder et al, 1978), 양에서 4일(Thornburg, 1979)이 소요되며 평형에 도달하더라도 태자 혈중농도는 모체 혈중농도보다 약간 낮다(Thornburg, 1979). 사람에서도 임신기간 중 매일 Li^+ 을 투여받은 임신부의 분만직후 태자측 농도는 모체 혈중농도보다 현저히 낮으며(Steven et al, 1974), Li^+ 을 투여받은 후 24시간이 경과된 임신토끼의 태자 혈중농도도 모체 혈중농도보다 낮다(심재식 및 성호경, 1987). 그러므로 평형상태에서 태자 혈중농도가 모체 혈중농도보다 낮은 것은 적어도 일부분은 태자요를 통해 양수내로 배설되는데 연유한 것이고 양수내 Li^+ 농도가 모체 혈중농도 보다도 높은 경향을 띤 것은 태자요 이외에도 상당부분의 양수내 Li^+ 이 용모-양막 등 막을 통해 모체로부터 유입될 가능성과 함께 시간경과에 따라 모체요를 통한 Li^+ 의 배설로 모체 혈중 Li^+ 농도가 상대적으로 낮아졌기 때문일 것으로 추정되고 있다(심재식 및 성호경, 1987).

한편 태자의 신기능이 성숙되기 이전에는 태자요를 통한 Li^+ 배설은 고려될 수 없으므로 양수내에 Li^+ 이 축적된다면 유입통로는 태자신 이외의 통로, 주로 태자 피부와 양수 주위막이라고 생각할 수 있다. 그러나 모체-태자간 Li^+ 평형에 관한 연구는 모두가 임신 후반에서 이루어져 있을 뿐이므로 임신기간 전반에 걸친 양수내 Li^+ 의 동태에 대해서는 알려

진 바가 없다. 저자는 양수로의 Li⁺ 유입에 태자신 이외에 다른 통로의 기여도를 검토하고 양수내 Li⁺의 소실상을 규명함으로써 전술한바 양수내 Li⁺의 높은 농도비의 생성요인을 규명하고자 하였다.

먼저 태자 체중에 따른 양수내 Li⁺ 농도비의 변동상과 Li⁺ 투여에 의한 양수량의 증감상을 검토하였고 태자신 이외에 다른 경로를 통한 양수로의 Li⁺ 유입을 검토하기 위하여 제대정맥을 절찰한 태자의 양수내 Li⁺을 대조태자의 것과 비교하였는 바 임신진행에 따른 양수내 Li⁺ 유입을 아울러 검토하였다. 양수내 Li⁺의 소실을 검토하기 위해서는 양수내로 25 mg의 Congo red와 7.5 또는 45 μ mol의 LiCl을 주입하고 Congo red와 Li⁺의 소실율을 측정하여 태자연하 이외의 통로를 통한 Li⁺의 소실상을 검토하였다.

실 험 방 법

1. 실험동물 및 실험군

임신기간에 관계없이 임신한 흰토끼 45마리를 임의 구입하여 실험에 사용하였다. 임신토끼 가운데서 모체내 Li⁺ 투여군으로 29마리가 사용되었으며, 임신 중반기 이후의 토끼 12마리는 양수내 Li⁺ 투여군으로 사용되었으며, 4마리는 Li⁺ 투여량 결정을 위해 쓰여졌다.

2. 모체내 Li⁺ 투여 실험

모체 혈중 Li⁺ 농도를 일정한 수준으로 유지하기 위하여 150 mmol/L LiCl 용액을 체중 kg당 1.5 또는 0.75 mmol를 일시에 투여하고 체중 kg당 0.03 또는 0.06 mmol/min의 속도로 항속주입하여 45~75분 사이에 혈중농도의 변폭이 적었던 일시 투여량 0.75 mmol/kg, 항속투여량 0.03 mmol/kg/min을 (Fig. 1) 택하여 모든 실험에 적용하였다. 모체내 Li⁺ 투여 제 1 실험에 제공된 29마리의 토끼들에게는 체중 kg당 30 mg의 pentobarbital sodium (Nembutal)을 정맥주사하여 마취하고 필요에 따라 추가하였다. 토끼들을 양와위로 누인 다음 목앞 피부를 절개하고 한쪽 경동맥과 경정맥을 노출시켰다. 경동맥에 polyethylene catheter를 삽입하고 3 way stopcock를

통해 physiograph (Device Mx6) 상에서 혈압을 감시하였으며 필요할 때 모체 동맥혈의 채혈통로로 이용하였다. 경정맥에 삽입한 catheter에는 150 mM NaCl 용액이 든 항속주입펌프를 연결하였으며 동물 실험 조작 도중 혈압이 안정되도록 NaCl 용액을 주입하였는데 주입속도는 분당 0.5~0.8 ml이었으며 소요시간은 30~60분이었다. 복벽을 절개하고 자궁을 노출, 태자 위치를 확인한 다음 원위치로 되돌려 놓았다. 혈압이 안정되기를 기다린 다음 항속주입기에 장치한 NaCl 용액을 제거하고 150 mmol/L LiCl 용액으로 대체하였다. 체중 kg당 0.75 mmol의 LiCl로 전처리하고 체중 kg당 분당 0.03 mmol의 속도로 항속주입펌프를 통해 계속 주입하였다. 항속주입중 60분에 모든 토끼의 첫태자의 양수와 90분에 14마리의 두번째 태자의 양수를 채취하고 동시에 모체혈액 약 3 ml를 채취하였으며 즉시로 원침하여 Li⁺ 농도 측정에 사용하였다. 모체내 Li⁺ 투여 제 2 실험은 제 1 실험에 제공된 토끼의 세번째 태자의 양수내로 50 mg/ml의 Congo red 0.5 ml를 LiCl 주사 30분 전에 주입하여 두었다. 모체내 Li⁺ 투여 제 3 실험에서는 제 1 실험에 사용된 토끼중 15마리의 제 2 태자의 제대혈관을 LiCl 투여 30분 전에 절찰해 두었다. 제대혈관 절찰은 양수막을 좁게 절개하고 봉합침에 연결된 봉합사로 제대혈관을 묶고 즉시 Braun Melsugen AG사의 tissue adhesive인 histocryl을 발라 절개부위를 밀폐시켜 두었으며 그후의 조작은 제 1 실험에서와 같게하였다.

3. 양수내 Li⁺ 투여 실험

임신중반 이후로 보이는, 태자가 큰 임신토끼 15마리는 Nembutal로 마취한 다음 복벽을 절개하고 자궁을 노출시켰다. 양수내에 50 mg/ml의 Congo red 용액 0.5 ml를 주사하고 양수당 15 mmol/L 또는 90 mmol/L의 LiCl 용액 0.5 ml를 주입하여 두었다. LiCl 주입 후 60분 또는 90분에 양수와 함께 태자혈액 및 자궁정맥혈액 약 3 ml를 채취하고 원심침전에 혈장을 분리하여 두었다.

4. 양수량 및 Congo red 소실을 측정

양수강내로 Congo red를 주입한 다음 30분, 60분 및 90분에 동복동생 태자에서 각각 얻은 양수내

Congo red의 농도를 Corning사의 Colorimeter 253에서 측정하였다. 이 때 Congo red 표준농도 측정에 사용된 표준시료의 용매로는 정상토끼 혈장을 이용하였으며 양수의 희석도 정상토끼의 혈장을 이용하였다. 각 시점에서 측정된 Congo red 농도들은 반대수그래프 용지에서 지수함수곡선을 제도하여 0시 농도를 구하고 색소희석 원리에 따라 다음과 같이 양수량을 측정하였다.

Volume (ml)=

$$\frac{\text{Amount of Congo red injected}}{\text{Theoretical concentration of Congo red at 0-time}}$$

제도상에서 Congo red의 소실항수 (disappearance constant, K)를 다음과 같이 구하고

$$K = \frac{2.303}{t} \log \frac{C_0}{C_t}$$

Congo red의 소실율을 계산하였다.

Disappearance rate of Congo red (%/t) = $(1 - e^{-Kt}) \times 100$

여기서 t는 시간, C₀는 0시 농도, C_t는 시간 t에서의 농도를 나타낸다.

5. Li⁺ 농도 측정 및 양수내 Li⁺ 소실을 계산

양수 및 혈장 Li⁺ 농도는 Allied Instrumentation Laboratory사의 IL943 Automatic Flame Photometer로 측정하였으며 농도가 낮은 시료는 Shimadzu사의 AA-670 Emissional Photometer를 이용하여 측정하였다. 모체내 Li⁺ 투여 실험에서 얻은 모체혈장 Li⁺과 양수내 Li⁺ 농도는 개체차가 심하였으므로 양수내 Li⁺ 농도는 모체혈장 Li⁺ 농도에 대한 분율로 표시하였다. 양수내 Li⁺ 투여 실험에서 얻은 양수내 Li⁺ 농도와 Congo red 농도에서 얻은 양수량을 이용하여 다음과 같이 Li⁺의 소실율을 계산하였다.

$$\text{Disappearance rate of Li}^+(\%/t) = \frac{A - (V \times C_t)}{A} \times 100$$

A는 Li⁺ 투여량, V는 양수량, C_t는 각 시점에서의 Li⁺ 농도이다.

6. 성적처리

실험성적은 mean ± S.D.로 나타내었으며 실험성적의 유의도는 non paired t-test 혹은 sign test를 사

용하여 P < 0.05인 경우 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다. 태자체중과 양수내 Li⁺ 농도비 사이의 관계는 상관계수를 구하여 P < 0.05 이하를 유의한 상관관계로 인정하였고, 체중 20.5 gm을 기준으로 한 LiCl 용액부하에 대한 양수량의 반응도와 양수내 Li⁺의 소실율은 non paired t-test를 이용하였으며 제대혈관 결찰의 영향은 sign test를 이용하여 P < 0.05 이하를 유의한 차이로 간주하였다.

실 험 성 적

1. 태자 체중에 따른 양수내 Li⁺ 농도비와 양수량의 변동 성적

모체정맥내로 LiCl 용액을 항속주입중 모체혈중 Li⁺ 농도가 비교적 일정하게 유지되고 있는 60분 (Fig. 1)에서의 모체혈중 Li⁺ 농도는 5.97~7.20 mEq/L (95% C.I) 범위 내에서 개체차가 있었으나 체중에 따른 차이를 보이지는 않았다 (Fig. 2).

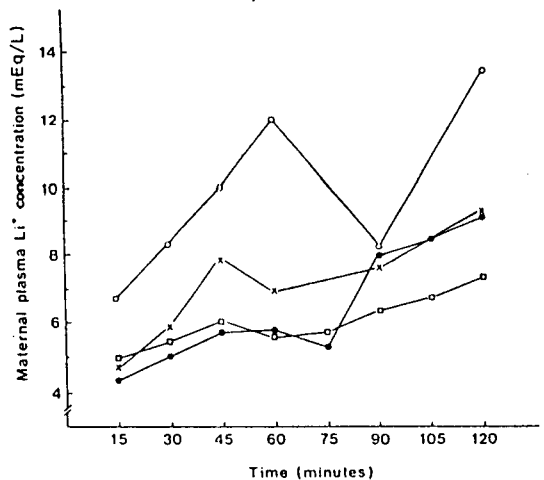


Fig. 1. Variations of maternal plasma Li⁺ concentrations during constant infusion of LiCl solution into maternal vein. ○—○ shows priming of 1.5 mmol/kg and maintenance of 0.06 mmol/kg/min, ×—× shows 0.75 mmol/kg and 0.06 mmol/kg/min and ●—● and □—□ show 0.75 mmol and 0.03 mmol/kg/min.

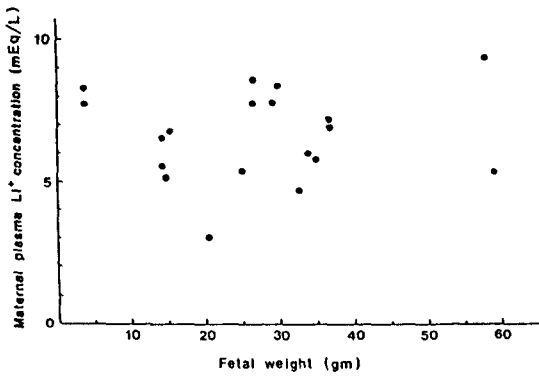


Fig. 2. Variation of maternal plasma Li⁺ concentration in relation to fetal weight. The concentrations were measured 60 minutes after constant infusion of 150 mM LiCl solution in a rate of 0.03 mmol/kg/min with a priming dose of 0.75 mmol/kg.

양수내 Li⁺ 농도의 모체혈장 Li⁺ 농도에 대한 비율(이하 양수 Li⁺ 농도비라 칭함)을 보면 Fig. 3에서 보는 바와 같이 태자 체중(Wt)의 증가와 더불어 양수 Li⁺ 농도비는 유의하게 증가하고 있었던 바 Li⁺ 투여 60분과 120분에 각각 $[Li^+] = 0.008 Wt - 0.034$, $r = 0.640$, $p < 0.001$ (N=28)와 $[Li^+] = 0.01 Wt - 0.023$, $r = 0.598$, $0.01 < P < 0.05$ (N=14)를 보였다. 이는 태반에서의 투과성이나 혹은 요중으로의 Li⁺ 배설율이 태자의 성장과 함께 증가되는 것으로 시사된다. Li⁺ 투여 후 양수량의 변동에 관한 성적을 Fig. 4에 보였다. Li⁺ 투여에 따른 양수량의 증감은 변동폭이 크지만 대체로 태자 체중이 큰 태자에서 증가빈도가 컸고 작은 태자에서는 증가, 혹은 감소되어 있었으므로 차이가 나타나는 태자 체중 20.5 gm을 기준으로 하여 양수량 증감차이를 비교하였던 바, 20.5 gm 이상 태자의 양수량 증가는 작은 체중 태자보다 유의하게 높았다($p < 0.05$) (Table 1). 이는 Li⁺에 의한 이뇨가 신기능 성숙과 더불어 증가됨을 시사하는 것으로 추정된다.

2. 제대혈관 결찰이 양수내 Li⁺ 농도비에 미친 효과

동복태자중 한마리의 제대혈관을 결찰하고 Li⁺ 투여후의 양수내 Li⁺ 농도비를 측정하여 상대태자

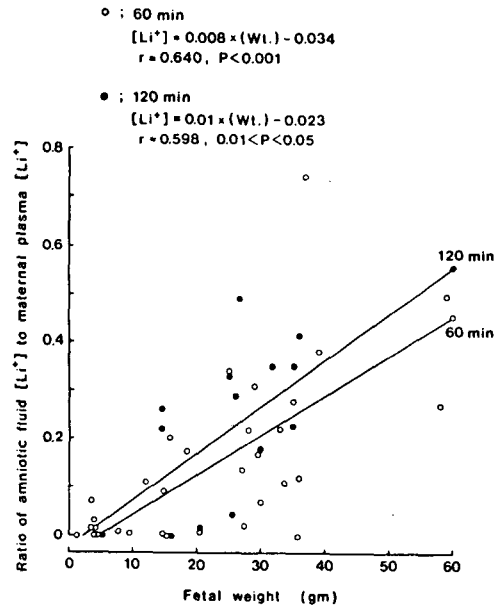


Fig. 3. Relationship between concentration ratio of amniotic fluid [Li⁺] to maternal plasma [Li⁺] and fetal weight. Amniotic and maternal samples were taken simultaneously [60 (○) and 120 minutes (●)] after beginning of constant infusion of 150 mM LiCl solution into maternal jugular vein.

Table 1. Response of amniotic fluid volume to intravenous constant infusion of 150 mM LiCl solution

	Fetal weight	
	< 20.5 gm	> 20.5 gm
Volume change (ml)	0.66 ± 1.83 (N=9)	2.98 ± 1.86* (N=8)

Amniotic fluid volume was measured by means of Congo red dilution method. Volume changes were measured 60 minutes after constant infusion of LiCl (150 mM) at the rate of 0.3 mmol/kg/min with priming dose of 0.75 mmol/kg.

(*) indicates $P < 0.05$ as compared with body weight < 20.5 gm.

의 양수내 Li⁺ 농도비와 비교한 성적을 Fig. 5에 도시하였다. 제대혈관 결찰 태자의 양수내 Li⁺ 농도비

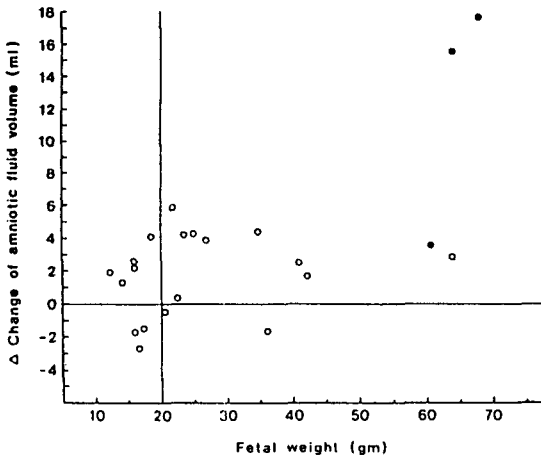


Fig. 4. Effect of LiCl constant infusion on amniotic fluid volume in relation to fetal weight. Changes of amniotic fluid were obtained 60 minutes (○) and 120 minutes (●) after constant infusion of 150 mM LiCl solution.

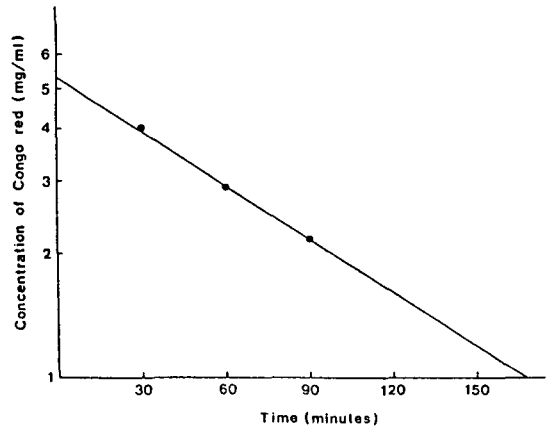


Fig. 6. Time concentration curve of Congo red in amniotic fluid of a pregnant rabbit. Theoretical zero time concentration of amniotic Congo red was obtained by extrapolation of curve to zero time.

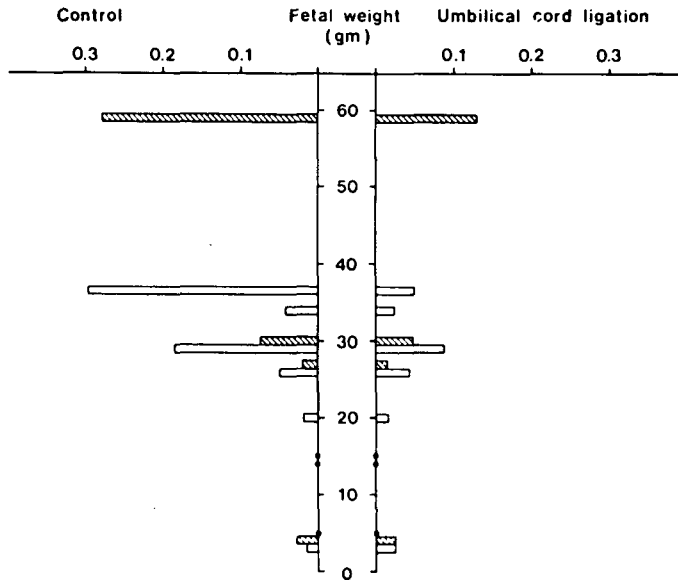


Fig. 5. Effect of umbilical cord ligation on concentration ratio of amniotic fluid Li^+ to maternal plasma Li^+ . Umbilical cord of one fetus of twins was ligated before LiCl constant infusion. The ratio were arranged by fetal weight. denotes 60 minutes and 120 minutes.

는 상대태자에 비하여 50~60% 수준에 불과하였으며 20.5 gm 이하 태자에서는 농도비도 작았지만 양자 사이에 차이가 없었다. 20.5 gm 이상 태자들의

차이를 백분율로 비교하여 보면 Table 2에서 보이는 바와 같이 Li^+ 투여 60분에는 $59.9 \pm 10.3\%$, 90분에는 $56.9 \pm 42.9\%$ 등으로 변동폭이 컸다. 그러나 4

쌍의 60분치 성적과 4쌍의 90분치 성적들은 전결찰 예에서 상대예보다 낮았으므로 sign test로 T=2.475, p<0.05를 나타내었는바 제대혈관 결찰은 양수 내 Li⁺ 유입을 현저히 감소시켰다. 그러나 20.5 gm 이하 태자에서는 7예중 1예에서 증가, 1예에서 감소되었고 5예에서는 Li⁺ 농도가 심히 낮아서 비교 불가능하였다.

3. 양수내 Congo red의 소실율에 관한 성적

50 mg/ml Congo red 0.5 ml와 LiCl 용액 0.5 ml를 동시에 주입한 후 동복 동생 태자의 양수를 30분, 60분 및 90분에 채취하고 양수내 Congo red의 농도를 측정하여 Fig. 6에서와 같이 반대수그래프 용지에 제도하고 0시 농도를 구하여 양수량을 측정하고 양수내 Congo red의 시간에 따른 소실율을 구하여 Table 3에 표시하였다. 양수내 Congo red의 소실항수는 0.011±0.003이었으며 소실율은 45.2±8.2%/60 min로 높은치를 보였다. 이는 모체내로 Li⁺을 투여하는 경우 양수량이 증가되는 점(Fig. 4 및 Table 2)을 감안하여 0.5 ml의 Congo red와 0.5 ml LiCl 용액을 주사하여 양수량을 증가시켰기 때문인 것으로 생각되며 이 소실율을 태자의 연하율로 삼았다.

Table 2. Percent ratio of amniotic Li⁺ of umbilical cord ligated fetus to counterpart fetus

Fetal weight (gm)	Time after beginning of LiCl infusion	
	60 min.	90 min.
>20.5	59.9±10.3 (N=4)	56.9±42.9 (N=4)
<20.5	121.8±50.9 (N=7)	

Umbilical cord of one fetus of twin was ligated before constant infusion of LiCl solution. In the fetuses above 20.5 gm, amniotic Li⁺ concentrations of all umbilical cord ligated fetuses were lower than those of control and showed T=2.475, P<0.05 by Sign test.

Table 3. Disappearance rate of Congo red from amniotic sac

K	Disappearance rate (%/60 min.)
0.011±0.003	45.2±8.2

0.5 ml of Congo red (50 mg/ml) and 0.5 ml of LiCl solution was injected into amniotic sac. Slope constant (K) was obtained from the plot of logarithm of Congo red concentration against time (See Fig. 6).

Disappearance rate was calculated by $1-e^{-kt}$

Table 4. Disappearance of Li⁺ from amniotic sac

	Time after injection			
	60 min	42~48	90 min	38~45
Amount of Li ⁺ injected (μEq)	7.5	42~48	7.5	38~45
0-time concentration (mEq/L)	1.78±4.13	11.77±5.16	1.32±0.68	16.32±2.92
T-time concentration (mEq/L)	0.04±0.02	4.28±0.00	0.02±0.02	3.11±1.72
Concentration difference (mEq/L)	1.75±1.13	7.25±5.66	1.30±0.68	13.21±4.77
Disappeared amount (μEq)	7.3±0.21	24.7±5.8	7.4±0.2	33.9±8.0
Disappearance rate (%/t)	97.1±2.8	56.0±15.4	98.2±2.0	78.9±14.5

0.5 ml of 15 mM LiCl solution or 90 mM LiCl solution and 0.5 ml of 50 mg/ml Congo red solution were injected into amniotic sac. 0-time concentration was calculated by Li⁺ dose times 0-time amniotic fluid volume. Disappearance rates of low 0-time Li⁺ concentration were significantly higher than those of high Li⁺ concentration.

4. 양수내 Li⁺의 소실율에 관한 성적

양수내로 7.5 μmol 또는 38~48 μmol 의 LiCl 용액을 주사한 다음 60분 및 90분에서 얻은 Li⁺의 소실율을 Table 4에 표시하였다. 적은 양 즉, 7.5 μmol 의 LiCl을 투여한 다음에 계산된 0시 양수내 Li⁺ 농도는 $1.78 \pm 4.13 \text{ mEq/l}$ 로서 변폭이 큰데 이는 양수량의 차이에서 온 것이었다. 이 경우에는 60분에 이미 $97.0 \pm 2.8\%$ 가 소실되었으며 120분에는 $98.5 \pm 2.9\%$ 가 소실되었다. 그러므로 Congo red의 소실율인 42.5%와 같은 율의 Li⁺이 Congo red와 함께 태자의 연하로 소실되었다면 나머지 56%는 태자 이외의 통로, 아마도 용모-양막을 통해 소실된 것으로 볼 수 있다. 그러나 많은 양, 즉 평균 45 μmol 의 LiCl 투여로 양수내 Li⁺ 농도가 $11.77 \pm 5.16 \text{ mEq/l}$ 가 되는 경우에는 Li⁺ 소실율이 현저하게 저하되어 60분까지에 $56.0 \pm 15.36\%$ 가, 120분까지에 $78.9 \pm 14.5\%$ 가 소실되었다. 양수내 Li⁺의 소실통로중 태자의 연하통로에서는 농도에 관계없이 같은 비율로 소실될 것이므로 낮은 농도에서와의 차이는 용모-양막을 통한 Li⁺ 이동이 통로포화에 따른 제한성 확산에 연유하는 것으로 생각되었다. 확산의 제한도를 알아볼 목적으로 0시 Li⁺ 농도가 높았던 양수를 대상으로 양수내 Li⁺ 소실율을 Lineweaverburk식에 따라 이중역수 표시로 제도 하여 $V_{\text{max}} = 43.5 \mu\text{Eq/hr}$, $K_m = 8.62 \text{ mEq/l}$ 를 얻었으나 개체차가 심하여 의미를 부여 할 수는 없었다. 다만 양수내 Li⁺ 농도차에 따라 현저한 소실율 차이를 보인 만큼, 양수막에서의 Li⁺ 이동은 bulk flow에 의한 용매끌기(solvent drag)를 고려할 수도 있으나 농도제한성 확산에 크게 의존하는 것으로 평가되었다.

고 찰

임신초기의 태자피부는 물과 단순 전해질을 자유로이 통과시키므로 임신초기의 양수는 태자의 세포 외 체액의 연장으로 해석할 수 있으나 임신 진행과 더불어 피부가 각화되고 신의 요생성 기능이 발달하면 양수는 대부분이 태자요에서 유래되는 것으로 알려져 있다(Abramovich & Page, 1972). 그러므로 임신중반 이후에는 요중으로 쉽게 배설되는 물질들

의 양수내 농도는 쉽게 상승된다(Thornburg et al, 1979). Li⁺은 쉽게 요중으로 배설되는 물질이므로 체중이 큰 태자의 양수내 Li⁺ 농도가 비교적 높은 반면, 어린태자의 양수내 Li⁺ 농도가 극히 미량이거나 측정되지 않을 수준에 있었던 것은 두가지 측면에서 고려되어야 할 것이다. 첫째로 양수내 Li⁺이 주로 태자요에서 유래할 것이라는 점과, 둘째로는 태반장벽을 통한 Li⁺ 이동이 임신초기에는 미미한 수준에 머물고 있을 것이라는 점이다. 양수내 Li⁺이 적어도 부분적으로는 태자요에서 유래한다는 사실은 이미 밝혀진 바 있다(Thornburg et al, 1979). 임신 초기 태반은 세포간 간격이 적고 체액은 대부분 세포내액으로 채워져 있으나 임신 진행과 더불어 물로 찬 세포간 간격이 증가되며 태반장벽을 통한 물질이동율이 증가된다(Cittadini et al, 1977). 그러므로 본 실험에서 태자체중을 기준으로 볼 때 양수내 Li⁺ 농도가 체중증가에 따라 유의하게 증가되고 있는 것은 위에서 말한 두가지 가능성을 모두 인정할 수 있으므로 모체혈중 Li⁺의 양수내로의 이동이 임신이 진행된 연후에야 뚜렷하게 증가된다는 사실을 알 수 있으나 양수내 Li⁺이 전적으로 태자를 통해서 유래할 것이라고 단정할 수는 없다.

한편 임신 중반기 이후 양수는 대부분이 태자신으로 부터의 bulk flow에 의해서 축적되고 일부는 폐-기관에서 분비되어 축적되며 태자의 연하에 의해 양수량이 조절되나 이들 통로중 태자를 통한 유입에 대한 유출비율은 1/2(Tomoda et al, 1985; Morris & Boyd, 1988), 3/4(Friedman et al, 1959) 등 보고자에 따라 차이가 크다. 그러나 유입량에 비하여 유출량이 적은데도 불구하고 양수량은 거의 일정하게 유지되고 있으므로 그밖에 다른 통로가 있을 것으로 추정되어 왔고(Friedman et al, 1959; Tomoda et al, 1985), 실제로 용모-양막에서의 물이동은 일찍부터 증명되어 왔다(Paul et al, 1956). 그러므로 태자신을 통한 유입량이 증가되는 경우에는 연하등으로 양수량은 조절될 것이지만 연하가 전적인 조절수단은 아니므로 기타통로, 즉 주로 용모-양막에서도 조절이 되어야 할 것이다. 용모-양막에서의 물의 이동은 삼투압차와 정수압차에 유래하는 신속한 bulk flow와 확산에 의한 느린 이동방식이 보고되고 있다(Lotgering & Wallenburg, 1986). 삼투압차에

의한 막에서의 bulk flow에 대한 성적은 보고되어 있으나 정수압차에 대한 성적은 뚜렷한 것이 아직 없는 실정에 있다. Li⁺은 이노효과가 있으므로 태자에서도 이노를 일으킨다면 일단은 양수량이 증가될 것이고 이어 양수의 유출량도 증가될 것이다. 그러나 양수량 증가에 따른 유출량 조절의 시간적 경과나, 유출통로에 따른 비율 등에 대하여는 실험 방법상의 제한 등으로 분명한 성적이 없다. 본 실험에서 Li⁺ 투여 후 양수량 증감은 태자체중에 따라 차이를 보였으므로 임신 진행에 따라 태자신의 기능이 성숙된 다음에는 Li⁺ 유도성-이노에 의해 양수량이 일단 증가한 것이라고 볼 수 있다.

양수내 총 Li⁺은 Li⁺ 농도 × 양수량으로 표시될 것이므로 신기능이 성숙된 태자 양수내로의 Li⁺ 유입량은 미숙태자보다 높은 농도와 함께 양수량의 증가를 고려하면 분명히 양수의 Li⁺ 유입은 임신 진행에 따라 증가되며 Li⁺ 유입의 기원은 상당량이 태자신에서 유입된 것이라고 추정할 수 있다. 그러나 어린태자의 양수에서도 Li⁺이 적지않게 검출되었으므로 태자신 이외의 통로를 통해서 Li⁺이 유입됨을 분명히 알 수 있다. 태자신 이외의 통로를 통한 양수내로의 Li⁺ 유입을 보다 확실하게 하기 위해 제대혈관을 결찰하여 태자를 희생시킨 양수에서도 상당한 수준의 Li⁺이 검출되었는 바 양수내 Li⁺ 유입은 태자를 통해서 뿐만 아니라 적지않은 양이 다른 통로를 통해서도 이루어지고 있음을 알 수 있다. 태자가 사망하는 경우에도 양수내 물의 교체는 생존태자에 비하여 1/2수준으로 이루어진다(Paul et al, 1956). 그러므로 임신 중반기 이후 태자 이외의 경로를 통해 양수내로 유입되는 Li⁺은 농도로 볼 때 전체 유입량의 1/2~3/4 범위내로서 높은 비율을 차지하고 있으나 정상 태자에서 보인 양수량 증가와 정상태자에서 예견되는 연하를 감안한다면 제대혈관 결찰시 양수내 총 Li⁺ 유입량은 제시한 비율보다 훨씬 낮을 수 있다. 다만 용모-양막에서의 Na⁺ 투과성이 물의 10⁻³ 수준인 점(Cittadini et al, 1977; Tomoda et al, 1985)을 감안하고 일반 세포막에서의 Li⁺ 투과성이 Na⁺보다 현저히 느린 점(Tosteson, 1981)을 참조할 때 태자신을 통한 유입량에 비하면 현저히 낮으나 이들 막에서의 Li⁺이동도 적지않게 이루어지고 있음을 알 수 있다.

한편 제대혈관을 결찰한 어린태자의 양수에서도 낮은 농도이지만 Li⁺이 검출되었고 Li⁺ 농도는 대조태자의 양수와 별다른 차이를 보이지 않았다. 만일 어린태자에서도 성숙태자에서와 마찬가지로 태반을 통해 Li⁺이 같은 비율로 확산해 들어온다면 태자피부를 통해 Li⁺은 확산되어 나갈 것이고 양수내 Li⁺ 농도는 제대결찰 태자농도보다 높아야 할 것이다. 그러나 임신초의 태반은 세포간 간격의 발달이 아직 현저히 낮으므로(Cittadini et al, 1977) 태자로의 Li⁺ 확산 역시 적었을 것으로 생각되며 양수 주위의 모든 막은 아주 적은 투과성으로 이동하는 것으로 생각된다. 이상의 실험을 통해서 말할 수 있는 것은 본 연구의 목적중 하나인 양수내로의 주된 Li⁺ 유입원은 태자요이지만 태자의 통로를 통해서도 상당량이 이루어진다는 것이다. 그러므로 전보고(심재식 및 성호경, 1987)에서 제기되었던 의문 즉 태자혈장 Li⁺ 농도가 시간경과 후 양수내 농도나 모체 혈장 농도 보다 낮았던 요인중 적어도 일부는 태자요를 통한 Li⁺ 배설과 양수 주위막에서의 Li⁺ 이동때문이라고 풀이할 수 있다. 전실험의 두번째 의문인 Li⁺ 투여 후 24시간에서의 양수내 Li⁺ 농도가 모체 혈중 농도보다 높은 경향을 띤 사실은 양수내 Li⁺이 오랫동안 축적될 것이라기 보다는 모체 혈중농도의 감소에서 유래되었을 것이라는 것이었다(심재식 및 성호경, 1987). 이를 해명하기 위해 양수내에 직접 Li⁺을 투여하고 Li⁺의 소실상을 측정한 결과, 양수내 Li⁺ 농도가 낮은 경우에는 신속히 소실되고 높은 농도의 Li⁺은 농도제한성으로 소실됨을 알 수 있었다. 양수에 투여한 T₂O의 소실반감기는 약 12.3분(Tomoda et al, 1985)이며 시간당 교체량은 전 양수량과 거의 맞먹는 양이다(Cittadini et al, 1977).

한편 Na⁺의 소실은 0.0023 mM/hr로서 전 Na⁺량의 약 20%에 달한다. 만일 양수의 제거통로가 연하뿐이라면 물과 Na⁺의 제거는 같은 비율로 소실될 것이지만 이와같은 차이가 있는 점으로 보아 태자 이외의 통로 즉 높은 물투과성과 비교적 낮은 Na⁺ 투과성을 지닌 막을 통한 이동이 적지 않은 비율로 이루어지고 있음은 분명하다. 양수 주위막을 통한 물질의 이동에 대해서는 여러 실험에서 측정된 바 있다(Ross et al, 1983). 양의 경우 양수에 비하여 삼투질농도가 현저하게 낮은 저장요의 배설율은 일

간 600 ml이고 호흡기계에서의 분비량이 일당 150 ~ 350 ml인데 비해 연하량은 일당 500 ml에 불과한 데도 불구하고 양수량은 거의 정한 수준으로 유지되고 삼투질농도도 거의 등장액으로 유지되고 있으므로 막에서의 물과 전해질의 이동은 분명한 것이라고 추정되고 있다(Ross et al, 1983). 그러나 용모-양막에서 측정된 세포간 간격은 크고 전압차는 거의 0이며 능동적 이동의 증거는 없으므로(Lind et al, 1971) 이곳에서 이들 물질들의 이동은 세포간 간격을 통한 bulk flow와 확산에 의해 이루어진다고 볼 수 있다. 본 실험에서 양수내로 투여한 Congo red는 연하 이외에는 소실될 통로가 없고 양수내 Li⁺은 Congo red와 같은 비율로 연하될 것이므로 Congo red 소실율 이상의 Li⁺ 손실은 양수막을 통해 소실된 것으로 추정할 수 있다. 모체내 Li⁺ 투여시 양수량이 증가되는 점을 감안하여 양수량을 증가시킨 본 실험에서 Congo red의 소실율이 45.2±8.2%/hr로 컸던 것은 Congo red와 Li⁺ 투여로 양수량이 증가된 때문이었던 것으로 생각되는 바 요량 증가로 양수량이 증가되면 연하가 비례해서 증가되기 때문이다(Tomoda et al, 1985). 양수내로 Li⁺을 투여한 본 실험 결과, 다음과 같은 여러 점에서 양수내 Li⁺은 연하이외의 통로를 통해 상당한 비율로 소실됨을 알 수 있다. 첫째로 Li⁺ 소실통로가 연하뿐인 경우에는 Li⁺ 농도에 관계없이 소실율은 동일해야 할 것이지만 양수내 Li⁺ 농도가 낮은 경우에는 신속하게 소실되는데 비하여 높은 농도의 Li⁺이 있는 경우에는 소실속도가 늦은 점, 두번째로 Congo red의 소실율보다 Li⁺ 소실율이 크되 고농도에서는 소실율이 제한되는 점 등을 들 수 있다. 이와 같은 점으로 보아 양수내 Li⁺의 약 45.2%는 연하로 소실되지만 나머지 양수내 Li⁺은 농도가 낮은 경우에는 양수막을 통해 쉽게 확산되어 나가나 농도가 높은 경우에는 양수-양막은 Li⁺의 이동을 농도제한적으로 허용함을 알 수 있다. 그러나 생물막을 통한 전해질의 이동은 능동적 기전이 없는 한 통로포화에 의한 확산의 제한 이외에도 전기화학적 농도경사에 따라 이동량이 변동되므로 모체 혈중 Li⁺ 농도의 수준에 따라 양수내 Li⁺의 소실은 변동될 것이다. 따라서 전실험에서 양수내 Li⁺이 모체혈중 Li⁺의 농도보다 높았던 요인(심재식 및 성호경, 1987)은 모체혈중 Li⁺의 배설에

의한 것이며 태자신이 성숙된 다음 양수내 Li⁺은 쉽게 소실됨을 알 수 있다.

이상의 사실들을 토대로 아래와 같은 점들을 알게 되었다. 어린 태자의 양수내로의 Li⁺ 유입은 극히 적으며 태자가 사망하는 경우에도 같은 비율로 유입된다. 태자가 성장하면서 양수내 Li⁺ 유입은 증가되며 유입량의 1/2~2/3은 태자신에서 유래하며 나머지는 태자막, 아마도 용모-양막을 통해 확산해 들어올 것이다. 양수내 Li⁺의 유출도 태자의 연하와 용모-양막을 통해서 이루어지되 막을 통한 Li⁺ 유출은 낮은 농도의 경우에는 신속히 이루어져서 연하만을 통한 유출율보다 크지만 높은 농도의 경우에는 농도 제한성으로 유출비율이 낮아진다는 것이다.

결 론

태자를 통하지 않은 양수내 Li⁺의 유입과 유출을 규명하기 위하여 임신토끼 45마리를 대상으로 모체내로 LiCl 용액을 주입하거나 양수내로 주사하여 양수내 Li⁺의 출현 또는 소실을 측정하므로써 태자를 통하지 않은 양수내 Li⁺의 출입상을 추적하였다. 양수내로의 Li⁺ 유입실험은 임신기간에 관계없이 임신토끼를 임의 선택하여 모체정맥내로 150 mM의 LiCl 용액을 항속주입하면서(시초 투여량 0.75 mmol/kg, 유지량 0.03 mmol/kg/min) 60분 및 120분에 양수 및 모체혈장의 Li⁺ 농도와 함께 Congo red를 이용하여 양수량의 변동을 측정하였다. 태자 체중에 따른 양수내 Li⁺ 농도비의 변동, 양수량의 변동을 관찰하고 제대혈관을 절찰한 태자의 양수내 Li⁺ 유입의 변동을 추적하여 태자를 통하지 않은 양수내 Li⁺의 유입상을 검토하였다.

양수로부터의 Li⁺ 유출실험은 15 mM 또는 90 mM LiCl 용액 0.5 ml와 50 mg/ml Congo red 0.5 ml을 양수내로 주사하고 시간경과에 따른 Li⁺과 Congo red의 소실율을 측정하여 태자를 통하지 않은 Li⁺ 유출을 추적, 아래와 같은 결론을 얻었다.

1) 모체내 LiCl 투여중 모체혈장 Li⁺ 농도에 대한 양수내 Li⁺ 농도비는 태자의 체중증가와 함께 유의하게 증가하였다.

2) LiCl 주입중 체중 20.5 gm 이상 태자의 양수량은 현저하게 증가하였으나 20.5 gm 이하에서는 변

동이 없었다.

3) 제대혈관을 결찰한 20.5 gm 이상의 태자 양수 내 Li⁺ 농도는 모체내 LiCl 투여 60분에 대조태자 양수의 59.9±10.3%, 120분에 56.9±42.9%로서 변폭은 컸으나 전예에서 감소되었다. 그러나 20.5 gm 이하의 태자에서는 양자 사이에 차이가 없었다.

4) 양적 증가를 유도한 양수내 Congo red의 소실율은 45.2±8.2%/hr이었다.

5) 양수내로 주사한 Li⁺의 소실율은 Li⁺ 주사량에 따라 차이가 컸다. 7.5 μmol의 LiCl를 주사받은 양수의 Li⁺ 소실율은 60분에 97.0±2.8%이었고 90분에는 98.5±2.0%로 신속히 소실되었으나 45 μmol 내외의 LiCl을 주사받은 양수의 Li⁺ 소실율은 60분에 56.0±15.4%, 90분에 78.9±14.5%이었다.

이상의 성적으로부터 아래와 같은 결론을 유도하였다.

가. 양수내 Li⁺의 유입은 태자의 성장과 함께 증가하며 태자신이 성숙된 다음에도 태자를 통하지 않는 비율이 1/2수준에 이른다.

나. 양수내 Li⁺의 유출은 총 Li⁺의 1/2미만만이 태자의 연하를 통해 소실되고 나머지는 양수막을 통해서 신속히 소실되나 농도제한성의 성질을 띤다.

REFERENCES

Abramovich DR & Page KR (1972). Pathways of water exchange in the fetoplacental unit at midpregnancy. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 79, 1099-1102

Binder ND, Faber JJ & Thornburg KL (1978). The transplacental potential difference as distinguished from the maternal-fetal potential difference of the guinea-pig. *J Physiol* 282, 561-570

Brace RA (1986). Amniotic fluid volume and its relationship to fetal fluid balance; Review of experimental data. *Seminar Perinatol* 10(2, April), 551-554

Cittadini A, Paparelk P, Castaldo F, Romos R, Polsinelli F, Garelli G, Bompiani A & Terranova T (1977). Water and ion metabolism in placenta. *Acta Obstet Gynecol Scand* 56, 233-238

Friedman EA, Gray MJ & Hutchinson DL, et al (1959). The role of the monkey fetus in the exchange of the water and sodium of the amniotic fluid. *J Clin Invest* 38, 961-970

Hughes M, Klouglas B & Hume A (1973). Deposition of

lithium and magnesium following intravenous administration to pregnant animals. *Am J Obstet Gynecol* 117, 271-275

Lind T, Billewicz WZ & Cheyene GA (1971). Composition of amniotic fluid and maternal blood through pregnancy. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 78, 505-512

Lotgering FD & Wallenburg HCS (1986). Mechanisms of production and clearance of amniotic fluid. *Seminar Perinatol* 10(2, April), 94-102

Morris FH & Boyd RDH (1988). *Placental Transport*. In the physiology of reproduction, Edited by Knobil E & Neill J. Raven Press, New York, p 2043-2083

Nelsen D, Hutchinson DL & Hallet RL (1954). Dilution methods for determination of amniotic fluid volume. *Obstet Gynecol* 3(6), 598-607

Paul WM, Enns T & Reynolds SRM (1956). Sites of water exchange between the maternal system and the amniotic fluid of rabbits. *J Clin Invest* 35, 634-640

Ross MG, Ervin MG & Leake RD (1983). Bulk flow of amniotic fluid water in response to maternal osmotic challenge. *Am J Obstet Gynecol* 147, 697-701

Seeds AE (1970). Osmosis across term human placental membranes. *Am J Physiol* 219, 551-554

Seeds AE (1980). Current concept of amniotic fluid dynamics. *Am J Obstet Gynecol* 138, 575-586

Shim JS & Sung HK (1987). A Study on the Characteristics of Lithium Concentration Gradient between Maternal and Fetal Plasma in Rabbits. *Korean J Physiol* 21(1), 23-33 (in Korean)

Steven D, Burman D & Midwinter A (1974). Transplacental lithium poisoning. *Lancet* 11(Sept), 595

Sung HK & Kim J (1984). Transfer of Lithium ion in the placenta of the Rabbit. *Korean J Physiol* 18(1), 1-8 (in Korean)

Thornburg KL, Binder ND & Faber JJ (1979). Distribution of ionic sulfate, lithium, and bromide across the sheep placenta. *Am J Physiol* 236 (cell physuik 5(1)), C58-C65

Tomoda S, Brace RA & Longe LD (1985). Amniotic fluid volume and fetal swallowing rate in the sheep. *Am J Physiol* 249 (Regulatory Integrative Comp Physiol 18), R133-R138

Tosteson DC (1981). Lithium and Mania. *Scientific American* 244(4), 130-137