

## 혈액 및 소변의 Lithium치 측정에 있어서 AAS법과 ISE법의 비교

영남대학교 의과대학 임상병리학교실

이수인 · 이채훈 · 김경동 · 김정숙

### 서 론

Lithium은 유효치료 약물농도범위가 0.75-1.5 mmol/L로 비교적 좁고, 1.5 mmol/L 이상일 때는 독성효과가 흔히 동반될 수 있으므로 이 약물을 환자에 투여시 유의하여야 하며 효능에도 개인차가 있을 수 있다.<sup>1,2)</sup> 따라서 약물의 적절한 투여량을 유지하기 위하여 주기적이며 정확하고 정밀한 혈청치의 측정이 요구된다. Lithium 측정 방법으로는 염광광도법 (flame emission spectrophotometry, FES), 원자흡광광도법(atomic absorption spectrophotometry, AAS), 전극법(ion selective electrode, ISE) 등이 있는데 전통적으로 일반검사실에서는 FES법이 우수한 정밀도와 정확도 그리고 유용성과 편리한 사용법 등의 이유로 많이 이용하고 있는 방법이다.<sup>3,7)</sup> 이에 비해 AAS법은 분석방법이 신속하면서도 FES법보다 더 정확하고 정밀한 결과를 얻을 수 있으나, 상대적 고가의 장비, 번거롭고 좀더 숙련된 검사요원이 요구되는 것이 단점이다.<sup>7)</sup> 또한 앞의 두가지 방법 모두 응급검사가 될 수 없다는 점은 공통된 단점이다.<sup>4)</sup> 이에 비해 근자에 도입된 ISE법은 간편하게 측정할 수 있어 혈중 lithium농도 측정의 매우 유용한 응급검사로 가능하며,<sup>4)</sup> 최근 국내에서도 ISE법의 사용이 점차 증가하는 추세이다. 이에 저자는 임상에서 얻은 혈청과 소변에서 간접적 ISE법의 전해질 분석장비인 Beckman사의 SYNCHRON EL-ISE를 이용하여 li-

thium을 측정하고, AAS법으로 얻은 측정치를 비교하고, AAS법과 동시에 정밀도 평가 및 직선성 평가를 시행하여 ISE법의 유용성과 본 검사실에서 사용하던 기존 방법인 AAS법을 ISE법으로 대체할 수 있는지 여부를 알아보려고 하였다. 또한 lithium약물투여 후 혈중 lithium치의 일일 시간대별 변화와 건강성인에서의 혈중 및 뇨중 참고치를 아울러 구하고자 하였다.

### 재료 및 방법

#### 1) 연구대상

1993년 2월부터 4월까지 영남대학교 의과대학 부속병원 정신과 병동에 입원하여 lithium제제를 투여중인 6명의 환자를 대상으로 하였다.

참고치 대상군은 1993년 2월 영남대학교 의과대학 부속병원 종합건강진단센터를 방문하여 정상으로 판정받은 175명의 건강인을 대상으로 하였으며, 이들은 각각 남자 94명, 여자 81명이었고 연령은 21세에서 78세(평균 46세)에 속하였다.

#### 2) 분석장비

Lithium치 측정은 AAS법으로는 AA/AE Spectrophotometer 551 (Instrumentation Laboratory

Co, U. S. A)를 이용하였고, ISE법은 Beckman EL-ISE(Beckman Instruments, Inc. Brea, Ca., U. S.

A)를 사용하였으며 그 분석 조건 및 측정한계는 다음의 표1과 같다.

Table 1. The analytic conditions and detection limits of lithium test in AAS and ISE method

	A A S 법	I S E 법
Dilution	serum (1 : 20) urine (1 : 25)	serum (no dilution) urine (1 : 10)
Specimen required	0.5 mL	0.5 mL
Detection limit	0.01 mmol/L	0.3 mmol/L

### 3) 정밀도 평가

Lithium치 측정법의 검사내 및 검사간 정밀도를 조사하였다.

검사내 정밀도 평가를 위해 2.0 mg/dL lithium 표준용액에 정상성인의 혈청을 각각 1 : 1, 1 : 2, 1 : 4비율로 혼합하여 얻은 세가지 서로 다른 농도의 검체를 기기별로 각각 8회씩 반복 측정하였으며, 각각 5일간 연속 측정하여 검사간 정밀도를 평가하였다.

### 4) 직선성 평가

두가지 방법의 상관성을 비교 분석하기 위하여 환자 6명을 대상으로 혈액은 lithium 투여 직전 아침에(전일 저녁 투약 후 8시간),뇨는 임의로 채취하였다. 소변의 경우 뇨중 creatinine 농도를 따로 측정하여 lithium 농도를 creatinine에 대한 상대적 비율로 나타내었다.

### 5) Lithium 투여 후 시간대별 변화

lithium 투여 후 하루 중 혈중 농도의 시간대별 변화를 보기 위해 lithium 투여 직전 외에도 투여 후 각각 2, 7, 9시간 뒤에 혈액을 채취하여 알아 보았다.

### 6) 참고치 설정

175명의 건강 성인에서 얻은 혈액과 뇨의 li-

thium치를 조사하여 영남대학교 의과대학 부속병원 임상병리과 검사실의 참고치로 설정하였다.

## 성 적

### 1. 정밀도 평가

검사중 정밀도 평가에서 변이계수가 AAS법에서는 1.34~2.17%, ISE법은 0.34~0.85%로 각각 나왔으며, 검사간 정밀도는 AAS법의 변이계수가 1.23~1.72%, ISE법은 0.61~1.38%로 각각 나타나 정밀도 수준은 두 방법 모두 비교적 우수하였다(표 2, 3).

### 2. 직선성 평가

AAS에 의한 값(X)과 ISE에 의한 값(Y)을 회귀방정식과 상관계수로 혈청과 뇨 각각에서 구하여 비교하였다(그림. 1, 그림. 2).

상관계수가 혈청은 0.933, 뇨는 0.943으로 둘다 비교적 우수하였으며, 기울기가 혈청은 0.946, 뇨는 1.092로 혈청에서는 ISE법에 의한 값이 AAS법에 의한 값보다 평균 lithium 농도 변화에 따른 변화폭이 조금 작고, 뇨에서는 조금 큼을 알 수 있었다.

### 3. Lithium 투여 후 일일 시간대별 변화

4명의 환자에서 하루 중 시간대별로 혈청 li-

Table 2. Within-run precision study for lithium concentration

Lithium level	Low (0.5)	Intermediate (1.0)	High (1.5)
AAS (n=8)			
Mean	0.554	0.969	1.406
SD	0.012	0.013	0.024
CV (%)	2.17	1.34	1.71
ISE (n=8)			
Mean	0.585	1.008	1.490
SD	0.005	0.004	0.005
CV (%)	0.85	0.40	0.34

SD : standard deviation, CV : coefficient of variations

Table 3. Between-run precision for lithium concentration

Lithium level	Low (0.5)	Intermediate (1.0)	High (1.5)
AAS (n=5)			
Mean	0.557	0.989	1.541
SD	0.009	0.017	0.019
CV (%)	1.62	1.72	1.23
ISE (n=5)			
Mean	0.582	1.015	1.468
SD	0.007	0.014	0.009
CV (%)	1.20	1.38	0.61

SD : standard deviation, CV : coefficient of variations

thium치를 AAS로 측정해 본 결과, lithium 투여 후 2시간 내외에서 최고치를 보이다가 그 이후 감소를

보여 7시간째에는 세 명에서 initial level보다 조금 높게, 1명은 조금 낮게 나왔으며, 9시간째(다음

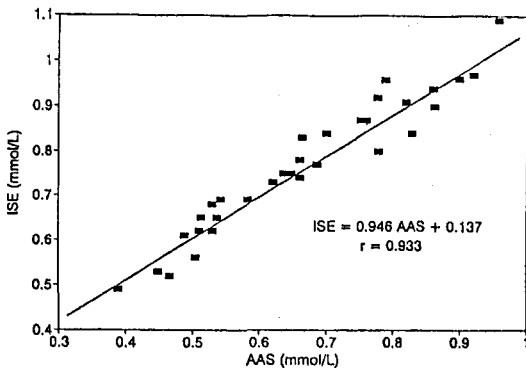


Fig. 1. Correlation of lithium levels in serum between AAS and ISE method.

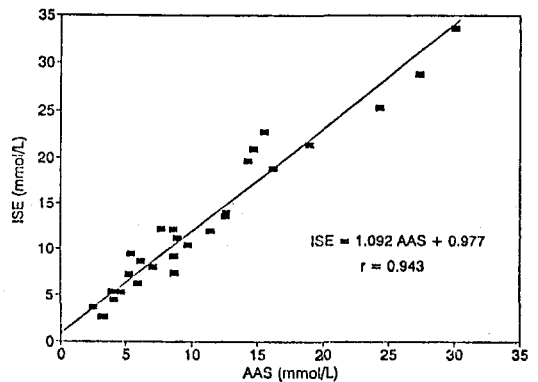


Fig. 2. Correlation of lithium levels in urine between AAS and ISE method.

투여직 전)에는 4명 모두 initial level과 거의 일치하는 값을 나타내었다(그림 3).

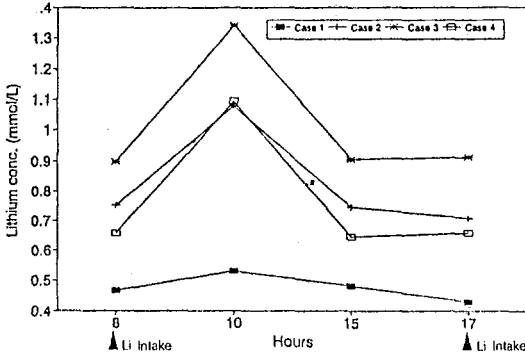


Fig. 3. Time-related changes of serum lithium concentrations in AAS.

이는 약물의 투여 용량, 체내 흡수, 대사, 분포의 개인별 차이에 의해 조금씩 차이는 있었으나, 일반적으로 lithium의 경구투여시 1-3시간 후 최고치를 보이다가 그 수준이 최고치 5-6시간 후 급격히 떨어지게 되고, 다음 24시간 후에는 서서히 감소한다는 사실과 일치하는 것이다.<sup>4,7)</sup> ISE법에 의한 경우도 상기 결과와 동일한 유형으로 나타났다.

#### 4. 혈청과 뇨중 lithium의 참고치

175명의 건강 성인에서 혈청 lithium치는 AAS나 ISE 어느 방법으로도 분석 가능범위 이하로 나왔으며, 임의요를 대상으로 한 뇨중 creatinine에 대한 뇨중 lithium의 참고치는 AAS법으로 0-0.00014 mmol/mg (평균 0.00002 mmol/mg)로 나타났다.

## 고 찰

Lithium은 1949년 Cade<sup>1)</sup>가 조울병 치료에 도입하여 그 효과를 보고한 후 정신질환 약물요법의 효시가 되었다.<sup>2,3)</sup> Lithium은 신경전달물질 재흡수를 높임으로써 신경접합부내 신경전달물질 농

도를 감소시키는 작용을 함으로써 중추신경계에 진정효과를 나타내게 된다.<sup>4,7)</sup> 약물요법에는 적절한 투여량을 사용하여야 하지만 특히 lithium 요법에서는 혈중 농도 측정이 투여량 설정에 큰 역할을 한다.<sup>7,9)</sup> Lithium은 혈중에서 혈장 단백질과 거의 결합하지 않고 유리형으로 존재하며 대부분은 신장으로 배설된다.<sup>4,7)</sup> 사구체에서 여과된 lithium의 약 80%는 근위세뇨관에서 재흡수되고,<sup>4,7)</sup> 이 재흡수는 Na와 결합한다. 이 때문에 Na 결핍시는 lithium 제거율의 감소나 재흡수 촉진 등으로 인하여 중독의 위험성이 생기게 된다.<sup>6,7,9-11)</sup>

Lithium의 치료농도 범위는 급성 조증의 경우 혈중 lithium치가 0.8-1.3 mmol/L, 반복적 조증의 예방을 목적으로 하는 경우 0.6-1.0 mmol/L로 범위가 좁고, 1.5 mmol/L 이상은 중독증상이 나타날 수 있는 범위로 알려져 있으며 2.0 mmol/L 이상은 심한 중독을 나타내 위험하다.<sup>3,7)</sup>

Lithium을 측정하는 검체로는 혈액 외에도 뇨, 적혈구, 척수액, 타액 등이 가능한데,<sup>5)</sup> 적혈구 lithium 농도는 혈중 농도보다 약간 낮으며 뇌내 농도와와의 상관관계가 좋지만 측정과정이 번잡한 점이 단점이고,<sup>4,12,13)</sup> 뇨중 lithium 농도는 혈청농도의 5-30배에 해당하는 것으로 보고된 바 있으나<sup>3)</sup> 극히 제한된 가치를 가진다.<sup>4)</sup> 또한 척수액내 lithium 농도는 안정상태 혈중 농도의 40-50%이며,<sup>4)</sup> 타액내 lithium 농도는 혈중 농도의 약 3배로 서로 좋은 상관관계를 보이는 것으로 되어 있다.<sup>14)</sup> 한편 운동 후 혈중 lithium 농도를 측정해 본 결과 심한 발한이 있는 경우 그 측정치가 감소하였다는 보고가 있다.<sup>15)</sup> 혈액 검체는 채혈 후 lithium이 적혈구로 이행하기 때문에<sup>12,13)</sup> 바로 혈청을 분리하는 것이 바람직하며, 분리된 혈청 또는 혈장은 냉장고 및 냉동고에 보관하면 수 주 및 수 개월 동안 lithium 농도에 변화를 나타내지 않고,<sup>3)</sup> 실온에 보관하더라도 적어도 8일 동안은 안정한 것으로 나타나 있다.<sup>16)</sup>

Lithium의 혈중 반감기는 성인의 경우 17-36 시간이며, lithium 복용 환자의 일내 변동은 최대 혈중 농도가 최소 혈중 농도의 2-3배나 크고, 투여 후 8-10시간까지는 같은 환자에서도 혈중

농도는 크게 변하는 것으로 알려져있다.<sup>5,7)</sup> 그리고 lithium 투여 후 최고 혈중 농도에 도달하는 것은 평균 1-3시간 후이며, 안정 상태에 도달하는데는 5일 정도 걸리는데 이는 반감기의 4-5배에 해당 하는 기간이다.<sup>4,7,17)</sup>

Lithium 측정 방법으로는 전통적으로 염광광도법(FES)과 원자흡광광도법(AAS)이 주로 이용되었으나 최근에는 전극법(ISE)이 새롭게 도입되고 있는 추세이다.<sup>3,7)</sup> FES나 AAS법의 경우 두방법 모두 Na, K의 영향을 받으므로 표준액중의 전해질의 조성과 농도를 혈장 농도와 유사하게 조정할 필요가 있고 특히 AAS법은 공존 물질에 의한 물리, 화학적 간섭을 받으나 제단백 조작은 필요없다.<sup>4,6)</sup> Pybus 등<sup>3)</sup>에 의하면 AAS법이 FES법보다 분석 최하한치가 조금 더 낮지만 두 방법이 서로 lithium 분석에 있어 우수한 상관성을 가진다고 하였으며, AAS법의 경우 공존 물질에 의한 간섭 현상에 있어서 Na, K에 의해서는 혈중 lithium 농도가 2%정도 증가되지만, 그외 단백질, Ca, Mg, bicarbonate, sulfate, phosphate 등에 의한 영향은 나타나지 않았다고 한다. 또한 Zettner 등<sup>18)</sup>은 혈중 Na와 K에 의한 lithium 농도의 증가를 3-8%로 보고하였다. 한편 검체가 노인 경우는 노중 Na와 K 농도의 극심한 변이로 인하여 lithium 농도를 측정하는데 혈청보다 재현성이 떨어지는 단점이 있다.<sup>19)</sup> Trapp<sup>14)</sup>과 Ehrlich 등<sup>20)</sup>은 생체액내 극소량의 lithium 농도를 측정하는데 있어 알칼리 금속이온에 의한 간섭효과를 극복하기 위해 matrix modifiers 역할을 하는  $NH_4NO_3$ , 그외 수소 가스와 고순도 가스(ultrapure gas)를 사용한 결과 민감도나 재현성의 향상이 있었음을 보고한 바 있다.

앞의 방법들에 비해 최근에 도입된 ISE법은 아주 간편하게 이용할 수 있으면서도 그 정확도나 정밀도가 우수한 것으로 되어 있고, 특히 lipoproteinemia나 paraproteinemia가 심하여 정상보다 혈장의 수분 함량이 낮은 검체에 대해서는 FES법보다 뚜렷한 장점을 가지고 있다.<sup>6)</sup> ISE법은 측정시 검체의 희석 유무에 따라 직접법과 간접법으로 나뉜다. 본 평가의 대상이 된 EL-ISE는 간접법으로서, 높은 이온강도로 고정된 희석액의 첨가로

용액내 lithium의 균일한 이온 강도를 유지시켜 lithium 이온의 활성도를 측정하는 것이다. 이에 비해 직접법은 희석 과정이 필요없어 좀더 빠르게 분석 가능할 뿐만 아니라 희석에 의한 오차도 줄일 수 있고, 특히 lipoproteinemia나 paraproteinemia의 경우 간접법에서 생길 수 있는 전해질 배제 효과에 영향을 받지 않으므로 실제보다 낮게 측정되는 것을 방지할 수 있다.<sup>21)</sup> 본 연구중 AAS법과 ISE법의 정밀도 평가에 있어 둘다 비교적 양호하였고, ISE법의 경우 검사중 정밀도(CV: 0.34~0.85%)나 검사간 정밀도(CV: 0.61~1.38%) 모두에서 AAS법(각각 1.34~2.17%, 1.23~1.72%)보다 변이계수가 낮게 나오으로써 정밀도가 더 우수한 것으로 나타났다. 한편 정상인의 혈중 lithium 농도는 AAS와 ISE법 모두 각각 분석 가능범위 이하로 나오으로써 Pybus 등<sup>3)</sup>에 의한 결과와 일치하는 것이었다.

1986년 College of American Pathologists(CAP) 화학 정도관리 조사에 의하면 참가한 검사실의 약 90%정도가 혈중 lithium을 측정하는데 FES법을 사용하고 있으며 나머지 10%정도가 AAS법을 사용하는 것으로 되어 있다. 그리고 흥미로운 사실은 참가한 검사실의 약 33%만이 lithium에 대한 정도관리를 보고하였다는 것이다. 이러한 사실은 Wellcome clinical chemistry quality control program에 의한 조사에서도 거의 동일하게 나왔다.<sup>4)</sup>

국내에서는 아직 lithium에 대한 정도관리 보고가 체계적으로 정립되지 못한 상태로서 혈중 lithium 농도와 환자의 치료적 반응정도가 개인별 치료용량을 정하는데 중요하다라는 것을 고려할 때, 혈중 lithium 농도는 주의깊게 모니터 되어야 하며 앞으로 여기에 관한 구체적인 정도관리 프로그램이 필요하다고 생각된다. 또한 기존의 AAS법을 ISE법으로 대체한다면 검사장비의 조작이나 표준물질의 준비 등의 번거로움과 검사인력의 소요를 다소 줄일 수 있다고 사료된다.

## 요 약

이상에서와 같이 lithium치의 측정에 있어서 본

병원에서 기존 이용하던 AAS법이나 ISE법 모두 정밀도나 직선성 평가에 있어 비교적 좋았으나, 정밀도(재현성)에 있어서 ISE법이 AAS법보다 더 우수한 것으로 나왔고 ISE법의 경우 측정방법이 매우 간편하였다. 그러나 ISE법에 의한 혈중 측정치가 AAS법에 의한 것보다 다소 높게 나타났으며, ISE법이 AAS법에 비하여 분석 최하한치가 더 높아 예민도는 상대적으로 낮았다.

### 참고문헌

1. Cade JFJ : Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* 2 : 349-352, 1949.
2. Platman SR : Biochemical aspects of lithium in affective disorders. *Arch Gen Psychiat* 19 : 659-663, 1968.
3. Pybus J, Bowers GN : Measurement of serum lithium by atomic absorption spectroscopy. *Clin Chem* 16(2) : 139-143, 1970.
4. Pesce AJ, Kaplan LA : Methods in clinical chemistry. 2nd ed. C.V. Mosby Co., Missouri, 1987, p 442.
5. Tietz NW : Textbook of clinical chemistry. W.B. Saunders, Philadelphia, 1986, p 1657.
6. Henry JB : Clinical diagnosis and management by laboratory method. 18th ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 1991, p 372.
7. Taylor WJ : A textbook for the clinical application of therapeutic drug monitoring. Abbott Laboratory, Texas, 1986, p 435.
8. Masterton G, Warner M : Poor response when laboratory recommended range for serum lithium is changed. *Lancet* 27 : 1(8435) : 981, 1985.
9. Swartz CM, Wilcox J : Characterization and prediction of lithium blood levels and clearance. *Arch Gen Psychiatry* 41(12) : 1154-1158, 1984.
10. Atherton JC, Doyle A, GEE A, Green R, Gingell S, Nicholis F, Pempkowiak L and Plange-Rhule J : Lithium clearance : modification by the loop of henle in man. *J Physiol* 437 : 377-391, 1991.
11. De Abajo FJ, Serrano-castro M.A, Sanchez-garcia P : Sodium-calcium exchange and lithium action. *J Clin Psychopharmacol* 11(4) : 279, 1991.
12. Pandey GN, Dorus E, Davis JM, Tosteson DC : Lithium transport in human red blood cells. *Arch Gen Psychiatry* 36 : 902-908, 1979.
13. Jenner FA, Lee CR : Lithium. *Br J psychiatry* 131 : 112, 1977.
14. Trapp GA : Matrix modifiers in graphite furnace atomic absorption analysis of trace lithium in biological fluids. *Anal biochem* 112 (2) : 213-218, 1981.
15. BRIJ M Saran : Measuring lithium levels after exercise. *Am J Psychiatry* 141(6) : 812-813, 1984.
16. Khandelwal SK, Khare CB, Paghavan KS, Srinvasa Murthy R : Stability of serum lithium levels. *Am J psychiatry* 139(10) : 1377, 1982.
17. Shaw DM, Hewland R, Johnson L, Hilary-Jones P and Howlett MR : Comparison of serum levels of two sustained-release preparations of lithium carbonate. *Curr Medi Res and Opini* 2(2) : 90-94, 1974.
18. Zettner A, Rafferty K, and Jarechi HG : The determination of lithium in serum and urine by atomic absorption spectroscopy. *At Absorption Newslett* 7 : 32, 1968.
19. Jackman DA, Nicholas DH : Elimination of alkali interference in the estimation of lithium in urine by atomic absorption spectrophotometry. *Biochemical Medicine* 5 : 97-100, 1971.

20. Ehrlich BE and Diamond JM : An ultramicro method for analysis of lithium and other biologically important cations. *Biochim Biophys Acta* 543 : 264-268, 1978.
21. Gifford L : Potassium : Review of methods. ASCP check sample, *Core Chemistry* 7(2) 1-7, 1991.

## - Abstract -

## Comparison Study of AAS and ISE Method in the Lithium Analysis of Serum and Urine

Soo In Lee, Chae Hoon Lee, Kyung Dong Kim, Chung Sook Kim

*Department of Clinical Pathology  
College of Medicine, Yeungnam University  
Taegu, Korea*

In the method for lithium (Li) analysis, flame emission photometry and atomic absorption spectrophotometry (AAS) have been used most frequently. In addition, lithium can be analyzed by ion-selective electrode (ISE) or fluorescence polarization immunoassay. We evaluated the comparison between AAS method based on the principle of absorption of light at 670.8 nm by Li and ISE method based on the principle of voltage difference generated by Li in contact with lithium ionophore.

We compared with those obtained by AAS (AA/AE Spectrophotometer 551, Instrumentation Laboratory Co.) and ISE (SYNCHRON EL-ISE, Beckman Co.) in the serum and urine of 6 patients and evaluated time-related changes of serum lithium concentration after dosing in both methods.

The results are summarized as follows :

1. In within-run precision study for lithium concentration, coefficient variations (CVs, %) ranged from 1.34 to 2.17 for AAS and from 0.34 to 0.85 for ISE method. In between-run precision study for lithium concentration, CVs ranged from 1.23 to 1.72 for AAS and from 0.61 to 1.38 for ISE method.
2. The correlation study between AAS and ISE method resulted in  $Y=0.946X+0.137$  ( $N=32$ ,  $r=0.933$ ,  $X=AAS$ ,  $Y=ISE$ ) for serum lithium and  $Y=1.092X+0.977$  ( $N=28$ ,  $r=0.943$ ,  $X=AAS$ ,  $Y=ISE$ ) for urine lithium.
3. Time-related changes of serum lithium concentration in both AAS and ISE method resulted in peak serum levels about 2 hours after dosing and then rapidly decreased after the peak serum level and finally arrived at nearly initial levels about 9 hours after dosing.
4. The reference range of serum lithium was found as undetectable level for both AAS and ISE method and the reference range of urine lithium to the urine creatinine was 0-0.00014 mmol/mg (mean 0.00002 mmol/mg) for AAS method.

Key Words : Lithium, Atomic absorption spectrophotometry(AAS), Ion-selective electrode(ISE)